



Universidad Autónoma de Madrid

Departamento de Biología Molecular

Importancia en la investigación de un biobanco
especializado en muestras y datos de pacientes
infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana
(VIH)

Memoria presentada para optar al grado de Doctor en Biología por:

Isabel M^a García Merino

Madrid, 2013

Directora de tesis:

Dra. M Ángeles Muñoz-Fernández

Jefe de Sección Médica del Servicio de Inmunología del Hospital
General Universitario Gregorio Marañón y Jefe del Laboratorio de
Inmunobiología Molecular del Hospital General Universitario Gregorio
Marañón

Agradecimientos

Agradecimientos

La gratitud es una vacuna, antitoxina y un antiséptico.

- John Henry Jowett

En primer lugar quiero dar las gracias a la Dra. M Ángeles Muñoz-Fernández por haberme dado la oportunidad de hacer esta tesis. Gracias por confiar en mí, por tu apoyo, ayuda y cariño y por facilitarme tanto las cosas.

También quiero agradecer al Dr. Manuel Fresno la tutela de esta Memoria.

A mis “biobanqueros”, gracias porque poder trabajar cada día a vuestro lado hace que todo parezca más sencillo. Coralín y Almu, gracias porque no se os puede pedir más ni como compañeras ni como amigas, me siento muy afortunada de teneros a mi lado. Irene Consuegra, gracias por todo lo que me rio contigo y por haberme ayudado tanto en la recta final de la tesis, sin ti no podría haber terminado a tiempo. José Luis, gracias por tus buenos consejos y por estar siempre dispuesto a ayudarme. Jorge, gracias por escucharme y darme una palmadita en la espalda cuando lo he necesitado. Irene Lomba, gracias por esos ratos de confianzas entre congreso y congreso. Javi, nuestro “biobanquero” adoptado, gracias por haber podido contar con tu apoyo siempre que lo he necesitado.

Quiero agradecer a mis compañeros del Laboratorio de Inmunobiología todos los momentos que hemos compartido juntos. Verónica, gracias por ser tan buena amiga, por apoyarme siempre y por darme las cosas casi antes de que te las pida. Miguel, gracias por tu entusiasmo contagioso y por estar siempre dispuesto a ayudarme. Judith, gracias por haberme apoyado y haber compartido conmigo los nervios y agobios de la fase final de la tesis. Raquelita, gracias por tus muestras de cariño, te vamos a echar mucho de menos. Martita y Maribel, gracias por haberme ofrecido vuestra ayuda y apoyo. Santi, gracias por la alegría con la que haces las cosas y por facilitarme el trabajo siempre que puedes. Laura, gracias por darme ánimos. Chusa, gracias por haberme ayudado siempre que lo he necesitado. Susana, gracias por compartir conmigo tus experiencias como

“mami”. Lola, gracias porque tu afán de superación es un modelo a seguir. Quique, gracias por ayudarme con los trámites de la tesis. Sandrita y Didiana, gracias por vuestra sonrisa. Marjorie, gracias por los ratos que hemos pasado juntas en las Jornadas docentes de la Red RIS. Talía, gracias ofrecirme tu ayuda. Luis y Mabela, gracias por poder contar con vosotros cada vez que lo he necesitado. Pilar, gracias por facilitarme las cosas siempre que has tenido la oportunidad. Rafa Correa, gracias por tu amabilidad. Dani, gracias por tu simpatía.

A la Dra. Lola Gurbindo gracias por tu cariño y por ser “mi pediatra” particular.

A José María Bellón gracias por tu decisiva participación en el análisis estadístico de los resultados. No sé que habría hecho sin tu ayuda.

A todos los que habéis pasado por el laboratorio en estos últimos 6 años: Nati, gracias por cuidarme y apoyarme siempre. Cris, gracias por tu ayuda y por lo bien que lo pasamos juntas. Ali, gracias por tus buenos consejos y por tus muestras de cariño. Carmen, gracias por compartir conmigo esos trayectos a Salamanca y por confiar en mí. Teresa, gracias por los viajes que hemos hecho juntas y que tanto he disfrutado. Louis, Nick, Claudia y Alberto, gracias por las experiencias que hemos compartido. María del Palacio, gracias por tu dulzura y por tu apoyo. Almudena Blanco y Rafa Gras, gracias por vuestro buen humor y por alegrarnos las comidas. Ricardo, Silvia, Regina, Pepa, Sandra, Mauriel y Hugo, gracias por los ratos que hemos pasado juntos.

A mis amigas, gracias por poder contar con vosotras. A Laura y a Ruth por haber crecido conmigo y por estar siempre a mi lado. A Eva y a Raquel por esos ratos juntas en la biblioteca, en la “resi” y en la Universidad y porque aunque no nos veamos mucho cuando nos juntamos es como si el tiempo no hubiera pasado. A Roci, gracias por tu sensatez y tus buenos consejos. A Carolina, gracias por ayudarme cuando lo he necesitado.

Gracias a mi familia: A mis tíos y primos por vuestro apoyo y por todo lo que hemos compartido y en especial a Anabel (mi chiquitina) por estar siempre dispuesta a ayudarme. A Ángel y Dori por haberme acogido como a una más de vuestra familia y porque con vosotros me siento como en casa. A Ángel por lo bien que te has portado conmigo desde el primer día. A mis abuelos, por haber tenido el privilegio de poder disfrutar de vuestro cariño y compañía. A mi hermano, por todos los buenos momentos,

por lo que nos hemos reído juntos y porque ahora sé lo mucho que me quieres y que siempre podré contar contigo.

A Dani y a Helena porque cada día a vuestro lado es un regalo. Dani, gracias por hacerme tan feliz, por apoyarme en todo lo que hago sin reproches y por ver siempre el vaso medio lleno, a tu lado todo es mucho más fácil. Helena, gracias porque con sólo verte sonreír me siento capaz de todo.

A mis padres por estar siempre a mi lado, por todos los sacrificios que hacéis por mí y por vuestro amor incondicional. Gracias por saber cuándo debíais protegerme y cuando tenías que dejar que me equivocara tomando mis propias decisiones. Mamá, gracias por ser mi confidente y amiga y por tus buenos consejos. Papá, gracias por saber escucharme y animarme cuando lo he necesitado.

Gracias a todos por formar parte de mi vida.

Summary

Summary

The Acquired Immune Deficiency Syndrome (aids) is one of the largest pandemics around the world, affecting over 34 million people. To develop a suitable research that leads to an effective treatment and prevention for this infection, it is essential to dispose of biological material from human immunodeficiency virus (HIV) infected individuals. The availability, quality and traceability of the biological material according to the national and European regulations are mandatory.

The HIV BioBank, created in 2004 as a research service platform, is in charge of the reception, management, processing, storage and donation of the samples and data of HIV-infected individuals of Spain. According to the rules established by Norma UNE-EN ISO 9001:2008 different tools and measures had been set up in the HIV BioBank with the aim of achieving the adequate development of its activity and an efficient management method.

The work performed in the HIV BioBank enables a balance between the requirement requested and the effectiveness of its functions. A systematic working approach has been developed to ensure work quality, traceability of samples and their associated data, maximizing their contribution to the progress of knowledge and improving its effectiveness.

Abreviaturas

Abreviaturas

3TC	Lamivudine
ABC	Abacavir
AN	Análogos de nucleósidos
ARV	Antiretrovirales
BBMRI	<i>Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure</i>
BRIF	<i>Working group to create a Bioresource Impact Factor/Framework</i>
CASCADE	<i>Concerted Action on SeroConversion to AIDS and Death in Europe</i>
CAP	<i>College of American Pathologist</i>
CEIC	Comité Ético de Investigación Clínica
CFAR	<i>Center for AIDS Reagents</i>
COHERE	<i>Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe</i>
CoRIS	Cohorte de pacientes adultos infectados por el VIH
CoRISpe	Cohorte de pacientes VIH infectados por transmisión vertical
CTRNet	<i>Canadian Tumour Repository Network</i>
CV	Carga viral
d4T	Estavudina
ddI	Didanosina
DMSO	Dimetil sulfóxido

EC-RIS	Cohorte de pacientes controladores del VIH
EBV	Eppstein Barr
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
EFS	<i>Etablissement français du sang</i>
EFV	Efavirenz
ESBB	<i>European, Middle Eastern & African Society for Biopreservation and BioBanking</i>
EVA	<i>European Vaccine Against AIDS</i>
FIPSE	Fundación para la Investigación y Prevención del Sida en España
FIPSE TOH-VIH	Estudio FIPSE TOH-VIH GESIDA 45/05 de trasplante hepático en pacientes infectados por el VIH
FIS	Fondo de Investigación Sanitaria
Gesida 3603b	Ensayo clínico “Erradicación del virus de la Hepatitis C en pacientes infectados por el VIH: Efectos a largo plazo sobre la morbilidad y la mortalidad no relacionada con la Hepatopatía, sobre la activación inmune y sobre marcadores metabólicos de inflamación y daño endotelial”
HEPA	<i>High Efficiency Particulate Air</i>
HEPES	<i>4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid</i>
HGUGM	Hospital General Universitario Gregorio Marañón
IQA	<i>Immunology Quality Assessment Program</i>
IP	Inhibidores de la proteasa
IP/r	Inhibidores de la proteasa potenciados con Ritonavir

ISBER	<i>International Society for Biological and Environmental Repositories</i>
ITIAN	Inhibidores de la transcriptasa Inversa Análogos de Nucleósidos
LTNP-RIS	Cohorte de pacientes no progresores a largo plazo
MVA-B	<i>Modified Vaccinia Ankara B</i>
NBS	Nivel de bioseguridad
NFV	Nelfinavir
NN	Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos
NNRTI	Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa
NRTI	Inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa
NVP	Nevirapina
P3G	<i>Public Population Project in Genomics</i>
PBS	Tampón fosfato salino
PENTA	<i>Pediatric European Network for Treatment AIDS</i>
PHI-RIS	Cohorte de pacientes VIH con Infección Aguda/Reciente
PNT	Procedimiento normalizado de trabajo
PrPE	Profilaxis pre-exposición
Q2C	<i>DNA Quantity and Quality Control</i>
Red RIS	Red de Investigación en sida
RETICS	Redes Temáticas de Investigación Cooperativa Sanitaria

RPMI	Medio Roswell Park Memorial Institute
SAI	Sistema de Alimentación Ininterrumpida
Sida	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
SFB	Suero Fetal Bovino
UDBN	Red de biobancos de ADN del Reino Unido
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana

Glosario de términos

Glosario de términos

Acción correctiva: acción adoptada tras el análisis detenido de una no conformidad, dirigida a eliminar sus causas y a evitar su repetición.

Acción preventiva: acción tomada para eliminar las causas de una no conformidad potencial u otra situación indeseable.

Acuerdo de cesión: documento con carácter contractual que define las condiciones en las que se realiza la cesión de muestras y datos de un biobanco.

Acuerdo de depósito: documento en el que se establecen las directrices para que los hospitales o centros puedan enviar muestras biológicas y datos identificativos a un biobanco.

Auditoría: proceso sistemático, independiente y documentado para obtener evidencias y evaluarlas de manera objetiva con el fin de determinar la extensión en que se cumplen los criterios y requisitos definidos.

Banco de material biológico o biobanco: establecimiento público o privado, sin ánimo de lucro, que acoge una colección de muestras biológicas concebida con fines diagnósticos o de investigación biomédica y organizada como una unidad técnica con criterios de calidad, orden y destino.

Biorecurso: elemento o medio de origen biológico que permite cubrir una necesidad.

Biorepositorio: establecimiento dedicado al almacenamiento de material biológico procedente de seres humanos, animales o plantas para investigación.

Cohorte: grupo de individuos seleccionados para un estudio en función de la presencia de una determinada característica o exposición.

Dato anonimizado o irreversiblemente disociado: dato que no puede asociarse a una persona identificada o identificable por haberse destruido el nexo con toda información que identifique al sujeto, o porque dicha asociación exige un esfuerzo no razonable, entendiéndose por tal el empleo de una cantidad de tiempo, gastos y trabajo desproporcionados.

Dato codificado o reversiblemente disociado: dato no asociado a una persona identificada o identificable por haberse sustituido o desligado la información que identifica a esa persona utilizando un código que permite la operación inversa.

Dato de carácter personal: cualquier información concerniente a personas físicas identificadas o identificables.

Indicadores de la calidad: instrumentos de medición, basados en hechos y datos, que permiten determinar el cumplimiento de las especificaciones establecidas para una determinada actividad o producto.

Instrucción: documento de carácter técnico que describe minuciosamente cómo se debe desarrollar una determinada actividad dentro de un proceso que, por su especificidad, requiere una mayor precisión.

Investigación biomédica: actividad investigadora cuyo objetivo es la generación de conocimientos nuevos, con una aplicación a corto o largo plazo en la medicina clínica.

Investigación traslacional: actividad investigadora cuyo objetivo es trasladar los descubrimientos de la ciencia básica a la clínica para el diagnóstico, tratamiento, pronóstico o prevención de las enfermedades del ser humano.

No conformidad: incumplimiento de requisitos establecidos para los productos y/o procesos de una organización.

Política de la calidad: intenciones globales y orientación de una organización relativa a la calidad.

Procedimiento: documento que describe cómo se realiza un determinado proceso, a la vez que determina sus responsables.

Registro: documento que presenta resultados obtenidos o proporciona evidencia de actividades desempeñadas.

Registro Nacional de Biobancos: plataforma electrónica para la inscripción de los biobancos y las colecciones de muestras. Este organismo tiene carácter público e informativo y depende del Instituto de Salud Carlos III.

Sistema de Gestión de la Calidad: Conjunto de elementos mutuamente relacionados o que interactúan, para establecer la política y los objetivos, para lograr dichos objetivos y para dirigir y controlar una organización con respecto a la calidad.

Trazabilidad: capacidad de asociar un material biológico determinado con información registrada referida a cada paso en la cadena de su obtención, así como a lo largo de todo el proceso de investigación.

Índice

3.3.2.4. Controles de calidad de las muestras y consolidación de la información asociada al material biológico con hospitales y cohortes	43
3.3.2.5. Cesión de muestras y datos para investigación..	45
3.3.3. Procesos generales.....	48
3.3.3.1. Definición de los requisitos de bioseguridad	48
3.3.3.2. Cumplimiento de la normativa vigente.....	49
3.3.4. Procesos de gestión de calidad	49
3.3.4.1. Seguimiento y medición	50
3.3.4.2. Control de las no conformidades	51
3.3.4.3. Acciones correctivas, preventivas y de mejora...	52
3.3.4.4. Revisión del sistema por la Dirección.....	53
3.3.4.5. Definición de los objetivos de la calidad.....	53
3.3.5. Procesos de apoyo	54
3.3.5.1. Estandarización de técnicas.....	54
3.3.5.2. Visibilidad	56
3.3.5.3. Internacionalización.....	56
4. Resultados	59
4.1. Adaptación a los requisitos necesarios para la puesta en marcha y el funcionamiento del BioBanco VIH	59

4.1.1. Autodeterminación de los donantes y confidencialidad de sus datos personales	59
4.1.2. Justificación del interés biomédico del BioBanco VIH e inscripción en los registros correspondientes.....	61
4.1.3. Organización del BioBanco VIH conforme a lo establecido en la legislación vigente	62
4.1.4. Establecimiento de requisitos definidos para el depósito y la cesión de muestras y datos	65
4.1.5. Desarrollo de las actividades del BioBanco VIH en condiciones de bioseguridad	67
4.1.6. Gratuidad de las muestras cedidas versus sostenibilidad económica del BioBanco VIH.....	68
4.2. Definición de una sistemática de trabajo que garantice la calidad y trazabilidad de las muestras y datos asociados.....	70
4.2.1. Técnicas estandarizadas para el procesamiento de muestras	71
4.2.2. Resultados de los controles de calidad de las muestras ..	75
4.2.3. Resultados de los controles de trazabilidad de los datos asociados al material biológico	79
4.3. Contribución del BioBanco VIH al avance del conocimiento en la infección por el VIH/sida.....	81

4.3.1. Material biológico y datos asociados.....	81
4.3.2. Proyectos de investigación realizados con material del BioBanco VIH.....	83
4.3.3. Divulgación del BioBanco VIH.....	85
4.3.4. Colaboraciones internacionales del BioBanco VIH	88
4.4. Establecimiento de un método de gestión basado en la Norma ISO 9001:2008	90
4.4.1. Certificación en la Norma UNE-EN ISO 9001:2008.....	90
4.4.2. Satisfacción de los investigadores a los que se cede material del BioBanco VIH.....	92
4.4.3. Mejora de la eficacia y el funcionamiento del BioBanco VIH: Análisis de las no conformidades e implantación de acciones correctivas, preventivas y de mejora	96
5. Discusión.....	103
6. Conclusiones.....	122
7. Anexo 1	125
8. Anexo 2	171
9. Bibliografía.....	183

1. Introducción

1. Introducción

1.1. La investigación biomédica y traslacional

El progreso científico-sanitario, acaecido en los últimos años, ha tenido una incidencia notable en la mejora y prolongación de la esperanza de vida de la población y en el desarrollo de terapias y tratamientos nuevos encaminados a hacer frente a numerosas enfermedades. Dicho progreso no hubiera sido posible sin la investigación biomédica, que se puede definir como la actividad investigadora cuyo objetivo es la generación de conocimientos nuevos con una aplicación a corto o largo plazo en la medicina clínica. La investigación biomédica es imprescindible para mejorar el bienestar de la sociedad, ya que proporciona: una mejor prevención y diagnóstico de las enfermedades, una mayor seguridad en la aplicación de fármacos y terapias, y una mayor eficiencia en la utilización de los recursos de la salud [1].



La investigación biomédica se caracteriza por incluir un abanico amplio de líneas de actuación, que van desde la investigación fundamental o básica hasta la investigación clínica y epidemiológica. Estas actuaciones pueden efectuarse desde el ámbito molecular, orgánico o sistémico hasta llegar al estudio de grupos de población.

En los últimos 40 años la investigación biomédica ha experimentado un gran progreso debido especialmente a la biología molecular. Sin embargo, actualmente hay pocos casos en los que se pueda constatar la aplicación real en la práctica clínica de los conocimientos nuevos generados por la investigación biomédica básica, y en este punto es donde cobra especial relevancia la denominada investigación traslacional, cuyo objetivo es trasladar los descubrimientos de la ciencia básica a la clínica para el diagnóstico, tratamiento, pronóstico o prevención de las enfermedades del ser humano.

Para contribuir al avance de la investigación traslacional y fomentar los estudios multidisciplinarios y multicéntricos de calidad es fundamental la disponibilidad de grandes series de casos con material biológico y datos identificativos, clínicos y epidemiológicos asociados, procedentes de donantes fenotipados correctamente, en condiciones que garanticen su viabilidad, trazabilidad y máxima calidad [2]. A este respecto, el material biológico y la información asociada obtenidos para el diagnóstico, tratamiento o control de las enfermedades, una vez utilizados para tal fin, pueden resultar de gran utilidad. Con este material se pueden llevar a cabo estudios científicos que permitan progresar en la investigación y el conocimiento de las enfermedades, y ser útiles para futuros pacientes.

Por otra parte, también cabe destacar la importancia del trabajo en red capaz de definir un enfoque multidisciplinar, que permita integrar y coordinar las actividades del investigador básico y clínico, con el objetivo de aprovechar de manera eficiente los recursos disponibles [3].

Otro factor clave para el avance de la ciencia es la disponibilidad de plataformas tecnológicas (de genómica, de nanotecnología, biobancos...) capaces de dar apoyo a la investigación de calidad. Dichas plataformas implican grandes inversiones y por tanto exigen un proceso exhaustivo de planificación a largo plazo y de desarrollo de las mismas [2].

Una de las plataformas tecnológicas surgidas recientemente, como consecuencia de la importancia que está acaparando la investigación biomédica y traslacional, son los biobancos, cuyos requisitos de funcionamiento y puesta a punto, su gestión y la importancia que tienen en el avance del conocimiento científico serán objeto de análisis en la presente Memoria.

1.2. Los biobancos

A finales de los años noventa se empezaron varios proyectos para reunir grandes bases de datos para la investigación. Aunque antes ya existían colecciones de muestras biológicas en hospitales y departamentos de anatomía patológica, las perspectivas abiertas por la investigación en medicina, epidemiología y farmacología generaron un interés nuevo por los denominados

bancos de material biológico o biobancos, que tienen un doble carácter de colecciones de muestras y de datos, y que en la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica (en adelante Ley de investigación biomédica) se definen como *establecimientos públicos o privados, sin ánimo de lucro, que acogen una colección de muestras biológicas concebida con fines diagnósticos o de investigación*



biomédica y organizada como una unidad técnica con criterios de calidad, orden y destino. En esta definición se hace referencia a tres aspectos fundamentales que deben presidir el funcionamiento de cualquier biobanco: la gratuidad, la ordenación científica de las muestras y la existencia de procedimientos técnicos de calidad que aseguren la idoneidad de la obtención y almacenamiento del

material biológico y los datos asociados.

En Europa y Norteamérica el almacenamiento de muestras de pacientes se ha constituido en pieza esencial para la investigación básica y aplicada de diversos tipos de enfermedades [4, 5]. Esto se debe a que para el avance de la ciencia biomédica es de vital importancia la disponibilidad de material biológico, clasificado correctamente según el estado del conocimiento y archivado adecuadamente, que se preserve a largo plazo en condiciones óptimas, permitiendo su reanálisis en caso de que en un futuro se disponga de técnicas nuevas que puedan aportar otros datos relevantes sobre las enfermedades.

Los biobancos son plataformas de apoyo a la investigación que actúan de nexo de unión entre donantes, clínicos e investigadores, con el propósito de asegurar un tratamiento seguro y eficaz del material almacenado. Para lograr este objetivo es imprescindible que tanto los pacientes como el personal de los hospitales y centros de atención primaria conozcan bien el concepto de biobanco y la sistemática de actuación para el depósito de muestras y datos, ya que su papel es decisivo en la gestión, la adecuación y la calidad del material almacenado. Por su parte el personal de los biobancos debe garantizar la trazabilidad y calidad de las muestras y de los datos asociados, y facilitar la

accesibilidad de la comunidad científica a los recursos disponibles, asegurando en todo caso una utilización racional, ética y legal del material almacenado. Sólo de este modo se pueden poner a disposición de la comunidad científica y de la industria farmacéutica y biotecnológica muestras biológicas e información de interés asociada que ofrezcan las garantías suficientes y que contribuyan a fomentar la competencia y la excelencia de la investigación. De este modo los biobancos pasan a adquirir el carácter de plataformas de apoyo a la investigación para el beneficio de:

- La población en general, al contribuir al avance del conocimiento científico, lo cual tiene una repercusión importante sobre la salud y el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de las enfermedades.
- El personal investigador, ya que le aportan una fuente de grandes series de casos con muestras y datos perfectamente recogidos, validados y de calidad, obtenidos mediante procedimientos normalizados y mecanismos transparentes que cumplen con toda la normativa legal y ética aplicable al intercambio de muestras biológicas y datos especialmente protegidos, que contribuyen a aportar mayor relevancia científica a sus proyectos de investigación. Además los biobancos también realizan una función importante promoviendo el establecimiento de sinergias cooperativas, haciendo las veces de intermediarios entre diversos servicios y centros sanitarios y de investigación.
- La industria biotecnológica y farmacéutica, permitiéndole contar con un proveedor de muestras biológicas, recogidas cumpliendo con todos los requisitos éticos y legales necesarios, lo cual contribuye al ahorro de costes, la agilización de los protocolos y la aceleración de la salida al mercado de los productos farmacéuticos nuevos.

Sin embargo, para poder optimizar al máximo su contribución, los biobancos deben tener en cuenta que el almacenamiento de muestras biológicas y de datos asociados plantea cuestiones técnicas complejas que afectan a: la recolección del material, su transporte, su identificación y registro, su trazabilidad, su procesamiento y conservación, el tratamiento informático de los datos clínicos e identificativos asociados a las muestras, el control de la calidad de los

materiales almacenados, y la cesión con fines investigadores de las muestras y datos disponibles. Por este motivo, para el correcto funcionamiento de los biobancos, es fundamental:

- Decidir el material a almacenar y los criterios de aceptación y rechazo del mismo.
- Establecer la sistemática de actuación para la obtención, el transporte y el depósito de muestras y datos en estas plataformas.
- Estandarizar, optimizar y documentar los protocolos de recepción, procesamiento y almacenamiento de material biológico e información asociada.
- Definir una metodología que permita realizar de forma eficaz el registro, la codificación y la identificación de las muestras y sus datos clínicos, epidemiológicos e identificativos; con el objetivo de garantizar su trazabilidad y de optimizar al máximo su utilidad.
- Definir los controles de calidad necesarios para garantizar la viabilidad y utilidad del material almacenado en el biobanco.
- Establecer los requisitos a cumplir y los procedimientos a seguir para la cesión del material almacenado, con fines investigadores, así como el seguimiento de los proyectos llevados a cabo con las muestras y datos cedidos.
- Implantar las medidas necesarias para llevar a cabo una gestión documental correcta de los procedimientos y registros generados en el día a día del biobanco (consentimientos informados, acuerdos de depósito, acuerdos de cesión...).

Todas estas cuestiones se deben establecer teniendo en cuenta el cumplimiento estricto de los requisitos éticos y legales vigentes en la materia y atendiendo a las necesidades, características, expectativas y objetivos tanto del biobanco en sí como del personal investigador y la industria susceptible de utilizar las muestras y datos almacenados en él. Aparte de las cuestiones técnicas mencionadas anteriormente, los biobancos también deben hacer frente a

aspectos relacionados con las infraestructuras y los recursos económicos y humanos necesarios para garantizar su correcto funcionamiento. Por este motivo es preciso que estas plataformas cuenten con un equipo de profesionales multidisciplinar, especializado y cualificado, así como con el apoyo de asesores externos, que intervengan en la definición inicial de los objetivos, la estructura y el funcionamiento del biobanco y en su adaptación futura a los cambios que se puedan producir en el entorno económico, social, tecnológico y científico; con el fin de cumplir con las expectativas y necesidades de la comunidad investigadora y la industria farmacéutica y de garantizar su sostenibilidad a largo plazo [6].

La especialización progresiva de este tipo de plataformas ha hecho que surjan distintos tipos de biobancos que se pueden catalogar según el órgano o tejido que gestionan (banco de cerebros, banco de tejidos pulmonares...), el tipo de patología en la que centran su actividad (biobanco de tumores, biobanco de enfermedades infecciosas, biobanco de fracaso renal agudo, biobanco de enfermedades metabólicas...) o el tipo de muestra que almacenan (biobanco de sangre, biobanco de cultivos celulares, biobanco de ADN, biobanco de proteínas...). Sin embargo, a grandes rasgos se puede decir que existen dos tipos generales de biobancos para investigación biomédica humana:

- Biobancos poblacionales: en este tipo de biobancos se almacenan muestras y datos de poblaciones específicas y su objetivo principal es buscar la prevalencia de ciertos genes y su interacción con otros genes o con el medio ambiente para determinar su papel en el padecimiento de ciertas enfermedades. De este modo se pretende contribuir al descubrimiento de métodos terapéuticos y mejorar las estrategias de prevención de enfermedades.
- Biobancos orientados a enfermedades: su objetivo es aumentar el conocimiento sobre los mecanismos y biomarcadores de una patología determinada. Para ello se almacenan muestras y datos procedentes, en gran medida, de la atención médica clínica, que posteriormente se utilizan en estudios de investigación destinados a mejorar la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad, así como la calidad de vida de las personas que la padecen.

Como se puede observar a lo largo de este apartado, la profesionalización y especialización progresiva de los biobancos hace que estas plataformas vayan mucho más allá del concepto inicial de meros repositorios de muestras. Los biobancos modernos son reconocidos como plataformas importantes para el intercambio de muestras y datos y no sólo como herramientas para estudios individuales.

1.3. Regulación de la investigación biomédica y los biobancos

La investigación biomédica y traslacional y la labor desarrollada por los biobancos son claramente beneficiosas para la sociedad, lo que hace que el interés general favorezca su práctica. Sin embargo, estas actividades generan incertidumbres éticas y jurídicas que deben ser reguladas convenientemente, con el equilibrio y la prudencia que exige un tema tan complejo y que afecta a la identidad del ser humano de manera tan directa.

En el ámbito legislativo cobra especial relevancia la protección de los derechos de los pacientes en el contexto de los interrogantes y los nuevos retos éticos y legales que plantean las técnicas de análisis genético, la secuenciación a gran escala, y el almacenamiento, manejo y uso que se pueda hacer de las muestras y de la información de carácter personal extraída de ellas. Por este motivo, se puso en marcha un marco normativo, a nivel nacional, destinado a regular los aspectos conflictivos, relacionados con la investigación biomédica y los biobancos y a garantizar la protección de los derechos de las personas que pudiesen resultar afectadas.

Entre los textos legislativos desarrollados en los últimos años, caben destacar:

- La Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal (en adelante Ley de protección de datos).
- La Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica (en adelante Ley de autonomía del paciente).
- La, ya mencionada, Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica.

- El Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica (en adelante Real Decreto 1716/2011 o Real Decreto de biobancos).

Con respecto a la investigación biomédica y traslacional, es necesario tener en cuenta que en la investigación en seres humanos no existe riesgo cero y como consecuencia se debe valorar en cada caso el balance entre riesgo y beneficio potencial. Por este motivo, la Ley de investigación biomédica establece una serie de garantías y principios legales a tener en cuenta:

- Protección de la dignidad e identidad del ser humano.
- Prevalencia de la salud, el interés y el bienestar del ser humano por encima de cualquier interés de la sociedad o la ciencia.
- Respeto a los derechos y libertades fundamentales.
- Confidencialidad en el tratamiento de los datos de carácter personal y de las muestras biológicas, en especial en la realización de análisis genéticos.
- La investigación se debe desarrollar de acuerdo con el principio de precaución para prevenir y evitar riesgos para la vida y la salud.
- La investigación en seres humanos sólo se debe llevar a cabo si no existe una alternativa de eficacia comparable.
- La investigación no debe implicar riesgos desproporcionados para el ser humano, en relación con los beneficios esperados.
- Cuando la investigación no genera un beneficio directo para la salud del participante, sólo se debe llevar a cabo cuando representa un riesgo y una carga mínimos para él, a juicio del comité de ética de la investigación que deba evaluar el proyecto científico.

- Debe garantizarse la igualdad en el acceso a los análisis genéticos, sin consideraciones económicas y sin requisitos previos relativos a posibles opciones personales.
- Se debe garantizar el derecho a la intimidad y el respeto a la voluntad del sujeto en materia de información y confidencialidad de los datos genéticos de carácter personal.
- Todo el proceso de donación, cesión, almacenaje y utilización de muestras biológicas, tanto para los sujetos fuente como para los depositantes, debe ser sin ánimo de lucro.
- Para el tratamiento de muestras o datos genéticos de carácter personal, con fines de investigación, debe obtenerse previamente el consentimiento escrito del sujeto fuente o, en caso de ser necesario, de sus representantes legales.
- Los datos obtenidos de los análisis genéticos no deben ser tratados ni cedidos con fines distintos a los previstos en la Ley de investigación biomédica (fines epidemiológicos, de salud pública, de investigación o de docencia, siempre y cuando el sujeto interesado haya prestado expresamente su consentimiento o dichos datos hayan sido previamente anonimizados).
- La obtención de muestras biológicas con fines investigadores, procedentes de menores de edad y personas incapacitadas, sólo debe llevarse a cabo si: se adoptan las medidas necesarias para minimizar los riesgos posibles; los conocimientos susceptibles de obtenerse no se pueden lograr de otro modo y éstos son de vital importancia para entender, paliar o curar una enfermedad; y se cuenta con el consentimiento de los representantes legales del menor o incapaz.
- Libertad de investigación y de producción científica.
- La autorización y desarrollo de cualquier proyecto de investigación sobre seres humanos o su material biológico requiere el informe previo y preceptivo favorable del comité de ética de la investigación.

- La investigación debe ser objeto de evaluación.

Por su parte, los biobancos deben garantizar: el correcto equilibrio entre la libertad de investigación y los derechos de los sujetos participantes en los estudios, la organización de las muestras con criterios científicos, la existencia de procedimientos para el control de la calidad y la gratuidad en la cesión de las muestras. A su vez, estas plataformas deben seguir una serie de criterios de funcionamiento, que son: asegurar el proceso de consentimiento informado; salvaguardar los derechos de revocación, información y confidencialidad de los donantes; velar por la distribución equitativa de las muestras; garantizar la trazabilidad de todo el proceso de recepción, procesamiento, almacenamiento y cesión de las muestras; y asegurar el cumplimiento de los requisitos éticos y legales existentes en la materia [7]. A este respecto la Ley de investigación biomédica y en el Real Decreto 1716/2011 establecen una serie de requisitos fundamentales a cumplir por estas plataformas. Estos requisitos son:

- Debe garantizarse el derecho a la intimidad y el respeto a la voluntad del sujeto en materia de información, así como la confidencialidad de los datos de carácter personal.
- La obtención de muestras biológicas con fines de investigación biomédica puede realizarse únicamente cuando se haya obtenido previamente el consentimiento escrito del sujeto fuente y previa información de las consecuencias y los riesgos que puede suponer tal obtención para su salud.
- Los donantes pueden ejercitar derechos de acceso, rectificación y cancelación sobre sus muestras y datos cedidos al biobanco.
- La organización, objetivos y medios disponibles del biobanco deben justificar su interés biomédico.
- Los biobancos se deben inscribir en el Registro Nacional de Biobancos y sus ficheros de datos en el Registro General de Protección de Datos de la Agencia Española de Protección de Datos o, en su caso, en el registro de la agencia autonómica de protección de datos que resulte competente.

- Todos los biobancos deben contar con un director científico, un responsable del fichero y estar adscritos a dos comités externos, uno científico y otro de ética.
- El depósito de muestras o de colecciones de muestras en biobancos debe ser formalizado mediante acuerdo escrito previo.
- Sólo se deben ceder muestras para las solicitudes que procedan de proyectos de investigación que hayan sido aprobados científicamente y que cuenten con la valoración favorable de los comités externos científico y ético del biobanco. La cesión de muestras puede ir acompañada de la información clínica asociada, en cuyo caso los datos deben estar protegidos según lo dispuesto en la Ley de autonomía del paciente y la Ley de protección de datos. Para la cesión de muestras a proyectos de investigación se debe establecer y firmar previamente un acuerdo de cesión.
- La obtención, transporte, almacenamiento, manipulación y envío de muestras se debe hacer en condiciones de bioseguridad, de conformidad con la legislación aplicable.
- La donación, cesión, almacenaje y utilización de las muestras y datos debe ser gratuita, sin perjuicio de la compensación de los costes.

Como veremos en “materiales y métodos”, todos estos requisitos tienen un papel fundamental en la puesta en marcha, el diseño, la estructura y el funcionamiento del biobanco objeto de estudio de esta Memoria, ya que constituyen el punto de partida y la columna vertebral sobre la que se desarrolla esta plataforma.

1.4. El VIH y su enfermedad

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (sida) es una de las grandes pandemias mundiales, que afecta aproximadamente a 34 millones de personas y que fue causante, en 2011, de 2,5 millones de nuevas infecciones [8]. Estos datos son un indicador claro de la necesidad de realizar un esfuerzo global encaminado a frenar la enfermedad, que se ha hecho patente en varias iniciativas internacionales. A este respecto las Naciones Unidas incluyeron entre los objetivos de desarrollo del milenio combatir el VIH/sida para el año 2015 y para ello en la Declaración política de la Asamblea General de las Naciones Unidas de 2011 [9] se propusieron las siguientes metas:

- Reducir la transmisión sexual del VIH en un 50% para 2015.
- Reducir la transmisión del VIH entre personas que se inyectan drogas en un 50% para 2015.
- Eliminar los casos nuevos de infección por VIH entre niños para 2015 y reducir significativamente las muertes maternas relacionadas con el VIH/sida.
- Proporcionar a las personas que viven con el VIH antirretrovirales (ARV) de socorro para 2015.
- Reducir las muertes por tuberculosis en personas que viven con el VIH en un 50% para 2015.
- Reducir las diferencias mundiales en los recursos destinados al sida para 2015 y llegar a una inversión mundial anual de 22.000-24.000 millones de dólares en países de renta baja y media.
- Eliminar los sistemas paralelos de servicios relacionados con el VIH con el fin de fortalecer la integración de la respuesta al sida en la salud global y



en las iniciativas de desarrollo, así como para fortalecer los sistemas de protección social.

- Eliminar las desigualdades, el abuso y la violencia de género, y aumentar la capacidad de mujeres adultas y jóvenes para protegerse a sí mismas frente al VIH.
- Erradicar el estigma y la discriminación contra las personas que viven con el VIH o se ven afectadas por éste a través de la promulgación de leyes y políticas que garanticen la consecución de todos los derechos humanos y libertades fundamentales.
- Eliminar las restricciones relacionadas con el VIH sobre la entrada, estancia y residencia.

El objetivo final de esta iniciativa es reducir a la mitad el número de nuevas infecciones por el VIH, especialmente las producidas por transmisión sexual, que constituyen un 80% del total [10].

Las estrategias de prevención de la infección se agrupan principalmente en cuatro grupos:

- Vacunas: todavía no se ha conseguido desarrollar una vacuna eficaz frente al VIH [11]. Sin embargo, esta es la mejor estrategia a largo plazo para acabar con la epidemia.
- Microbicidas: son geles, cremas o espumas que aplicados por vía vaginal o rectal impiden la transmisión sexual del VIH.
- Profilaxis pre-exposición (PrPE): estrategia preventiva basada en el tratamiento de poblaciones de riesgo con ARV, de manera previa al contacto con el virus, lo que supone una ventaja de estos individuos frente al VIH en el momento de la infección, evitándose la replicación viral, y consiguiendo así frenar la infección. La PrPE debe ser utilizada constantemente para ser eficaz, por lo que su eficacia está directamente relacionada con la adherencia a los ARV.

- Otras áreas de investigación: búsqueda de nuevos fármacos, entre los que están los fármacos anti-latencia, los mecanismos de intervención para drogodependientes, los programas de educación sexual para la infancia, etc.

Para llevar a cabo una investigación de calidad que culmine con un tratamiento y prevención eficaz de la infección por el VIH, que contribuya a mejorar la calidad de vida de los pacientes e incluso a erradicar o prevenir la enfermedad, es fundamental la disponibilidad, calidad y trazabilidad de material biológico procedente de pacientes. La investigación biomédica sobre la infección por el VIH, se organiza en torno al estudio de grandes series de muestras, categorizadas con criterios de identificación de pacientes bien definidos y precisos, asociadas a información clínica y epidemiológica de los pacientes que las donan. Esto resulta especialmente relevante en el estudio de la infección por el VIH, donde es igualmente importante el agente causante de la enfermedad como las características genéticas del paciente, y en estudios epidemiológicos, donde es preciso contar con series representativas de las diferencias medioambientales y genéticas de carácter personal o colectivo implicadas en el desarrollo de la enfermedad. Este hecho justifica el desarrollar un biobanco especializado en material biológico de pacientes infectados por el VIH, procedentes de todo el territorio español, que minimice los sesgos derivados de la heterogeneidad en la calidad de las muestras mediante la protocolización de procedimientos, el desarrollo de políticas de aseguramiento de la calidad y la promoción de entornos cooperativos. Por este motivo se crea el BioBanco VIH, cuya constitución y puesta en marcha se describe en el apartado siguiente.

1.5. Creación del BioBanco VIH

Con el objetivo de dar respuesta a las prioridades del Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica, en el ámbito sanitario, se crean las Redes Temáticas de Investigación Cooperativa Sanitaria (RETICS). Estas Redes se financian a través del Instituto de Salud Carlos III, con el Fondo de Investigación previsto en el acuerdo suscrito entre el Ministerio de Sanidad y Consumo y Farmaindustria el 31 de octubre de 2001.

Las RETICS son estructuras organizativas formadas por la asociación de un conjunto variable de centros y grupos de investigación en biomedicina, de carácter multidisciplinar y que trabajan en temas afines, pertenecientes a un mínimo de cuatro Comunidades Autónomas. Su objetivo es la puesta en marcha de proyectos de investigación cooperativa, de interés general, que acorten el intervalo de tiempo entre la generación de conocimientos nuevos y su transferencia y aplicabilidad en la práctica médica [12].

En este entorno se constituyó, en el año 2003, la Red de Investigación en sida (Red RIS), cuya finalidad es facilitar la cooperación y el trabajo coordinado entre los grupos españoles de investigación en VIH/sida. Uno de los objetivos, propuesto a esta RETIC por el grupo de InmunoBiología Molecular del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM), fue establecer un biobanco nacional, de muestras y datos de pacientes VIH, para dar soporte a la investigación sobre VIH/sida y enfermedades asociadas. Los procedimientos se iniciaron en el año 2003 y en el año 2004 se creó el BioBanco VIH, que se financia a través de proyectos de investigación de concurrencia pública y actualmente está ubicado en el Edificio Materno-Infantil del HGUGM.

Los objetivos que se plantearon inicialmente para el BioBanco VIH fueron:

- Constituir un archivo biológico que sirva como fuente de muestras y datos para la investigación en VIH/sida y coinfecciones relacionadas.
- Garantizar un circuito de material biológico e información asociada desde la práctica clínica a la investigación.
- Proponer, coordinar y establecer los procedimientos técnicos, éticos, legales, e informativos que se deben cumplir para la donación y/o provisión de muestras y datos al BioBanco VIH, garantizando el cumplimiento de la legislación vigente.
- Formular, coordinar y establecer los procedimientos para la cesión de material almacenado en el BioBanco VIH a los investigadores.

- Definir el sistema de manejo, tratamiento, archivo y, en su caso, destrucción de las muestras y datos para garantizar la viabilidad del material.
- Documentar todas las actividades que se llevan a cabo en esta plataforma según lo estipulado en la Norma UNE-EN ISO 9001.
- Coordinar, con organizaciones similares en el ámbito de la Unión Europea o a nivel internacional, procedimientos de actuación en materia de biobancos.

Con la finalidad de lograr el cumplimiento de estos objetivos y de otros que se fueron estableciendo progresivamente, se llevó a cabo un arduo trabajo para la constitución y desarrollo de este BioBanco, en condiciones que garanticen su excelencia y máxima eficacia y utilidad como plataforma de servicios para la investigación en VIH/sida.

En los apartados siguientes se detalla el proceso que ha permitido que el BioBanco VIH se convierta en lo que es hoy en día, un referente nacional e internacional en la investigación del VIH/sida y en el campo de los bancos de material biológico y datos asociados.

2. Objetivos

2. Objetivos

Para la puesta en marcha de un biobanco innovador, en primer lugar, es necesario llevar a cabo un análisis pormenorizado de los recursos necesarios, los requisitos normativos a tener en cuenta y las expectativas y demandas de los futuros investigadores. Los datos obtenidos de este estudio inicial sirven de punto de partida para el diseño y puesta en marcha del sistema operativo del biobanco, cuya eficacia se valorará periódicamente a través del análisis de los resultados obtenidos y de la contribución de esta plataforma al avance de la investigación.

Los objetivos de esta Memoria son:

1. Desarrollar las herramientas y estrategias precisas para el cumplimiento de los requisitos necesarios para la puesta en marcha y funcionamiento del BioBanco VIH con fines de investigación biomédica.
2. Poner a punto una sistemática de trabajo eficiente que garantice la calidad y trazabilidad de las muestras y los datos asociados, almacenados en el BioBanco VIH.
3. Mostrar que un biobanco con fines de investigación biomédica, especializado en el almacenamiento de material biológico y datos asociados de pacientes infectados por el VIH, es una herramienta excelente que contribuye a que se pueda llevar a cabo una investigación innovadora, arriesgada y de alto nivel en el estudio de esta patología.
4. Establecer un método de gestión eficaz basado en la Norma UNE-EN ISO 9001:2008. Sistemas de Gestión de la Calidad. Requisitos.

3. Material y métodos

3. Material y métodos

3.1. Misión del BioBanco VIH y organismos participantes

La misión del BioBanco VIH es contribuir al avance del conocimiento científico en la infección por el VIH/sida, a través de la recepción, la gestión, el procesamiento, el mantenimiento y la cesión, con fines científicos, de datos y muestras biológicas procedentes de pacientes infectados por el VIH, en condiciones que garanticen su utilidad para presentes y futuras investigaciones, que puedan surgir a medida que avance el conocimiento de esta patología [13]. Para lograr esta misión es necesario contar con la participación de los organismos y personas que colaboran con este BioBanco, que son:

- Las cohortes, estudios y ensayos clínicos de pacientes con características definidas, que son los encargados de recopilar, custodiar y ceder la información clínica y epidemiológica asociada a las muestras.
- Los hospitales o centros de atención sanitaria, que son los que depositan el material biológico y sus datos identificativos en el BioBanco VIH y la información clínica y epidemiológica asociada en las distintas cohortes, estudios o ensayos clínicos.
- Los investigadores a los que se ceden muestras para proyectos previamente aprobados por los comités correspondientes.

3.2. Estructura jerárquica del BioBanco VIH

Atendiendo a la normativa legal vigente en materia de biobancos [3, 14] y a las peculiaridades y necesidades del BioBanco VIH su estructura jerárquica está constituida por: un Titular, un Director Científico, dos comités externos, uno científico y otro de ética, un Grupo Coordinador, un Responsable de Fichero y el personal que desempeña sus actividades en las distintas áreas de esta plataforma (gestión, procesamiento y almacenamiento de muestras y datos, mantenimiento de infraestructuras, formación, internacionalización y visibilidad, y estandarización, implementación y desarrollo de nuevas técnicas.)

En el documento 1 del anexo 1 se especifican las responsabilidades y funciones de cada uno de los integrantes de la estructura jerárquica del BioBanco VIH.

3.3. Funcionamiento del BioBanco VIH

3.3.1. Mapa de procesos

Todos los procesos llevados a cabo en el BioBanco VIH se realizan conforme a lo exigido en la normativa ética y legal vigente en la materia, siguiendo un sistema de gestión de calidad estricto basado en la Norma UNE-EN ISO 9001:2008



Sistemas de gestión de calidad, requisitos. Para ello se emplean técnicas estandarizadas y validadas y se hacen controles de calidad y consolidaciones de datos periódicamente, que contribuyen a verificar y confirmar: la trazabilidad de los datos y muestras, el cumplimiento del material del BioBanco VIH con las garantías exigidas por los investigadores y la conformidad de las muestras y la información asociada, almacenadas en esta plataforma, con la normativa vigente en la materia [15].

Atendiendo a su naturaleza, los procesos desarrollados en el BioBanco VIH pueden dividirse en cuatro categorías: procesos operativos, procesos generales, procesos de gestión de calidad y procesos de apoyo.

En la figura 1 se observa el mapa de procesos de este BioBanco, en el que se representa la secuencia de las distintas actividades llevadas a cabo en esta plataforma y las interacciones existentes entre ellas. Para clarificar este esquema los procesos se enmarcan en distintos colores, según pertenezcan a la categoría de procesos operativos, generales, de gestión de calidad o de apoyo. Con la finalidad de dar una visión más global sobre la sistemática de trabajo de esta plataforma, en este esquema también se incluyen los procesos operativos principales llevados a cabo en las cohortes que albergan los datos clínicos y epidemiológicos asociados a las muestras del BioBanco VIH.

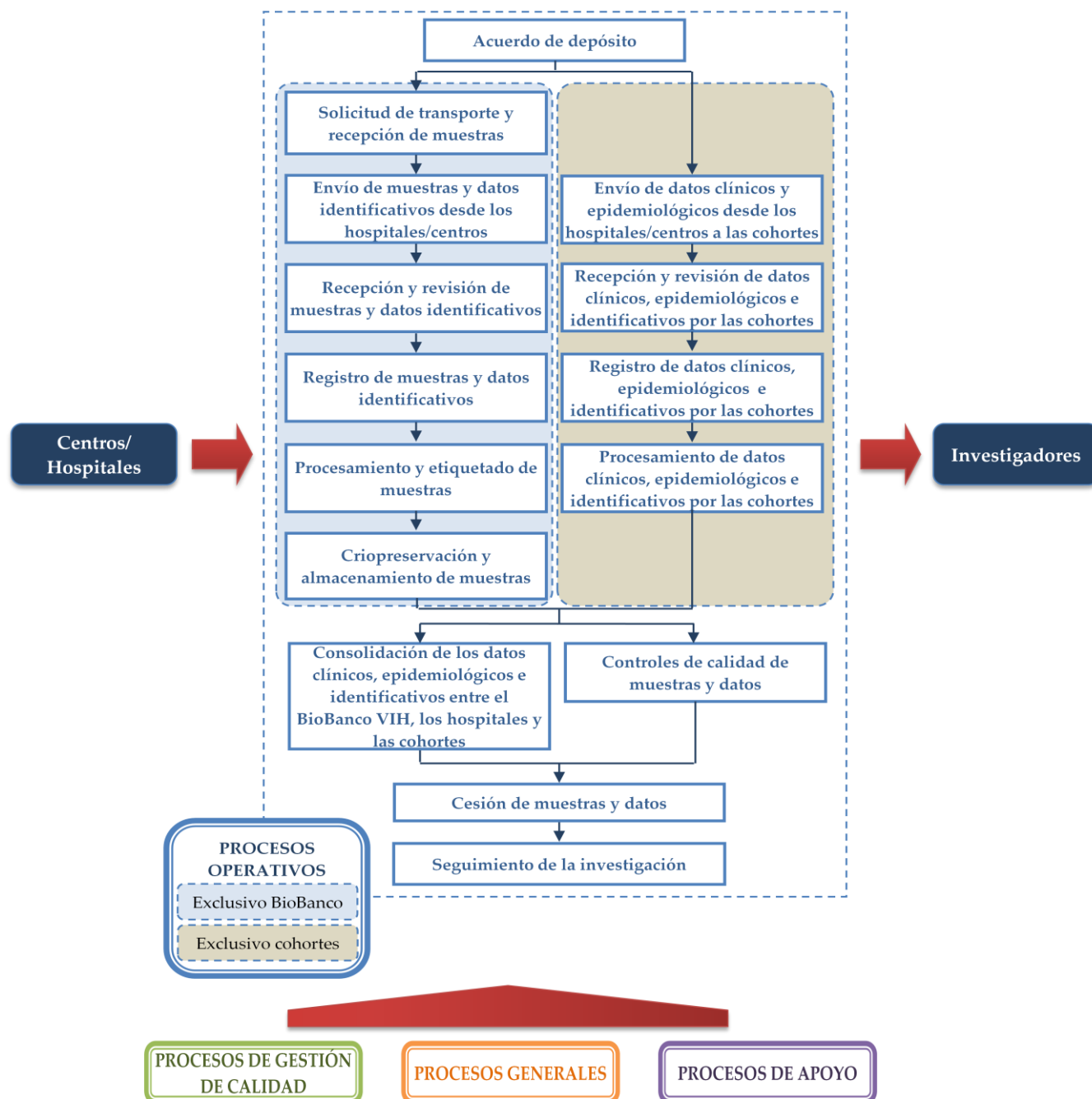


Figura 1: Mapa de procesos del BioBanco VIH

3.3.2. Procesos operativos

Dentro de los procesos operativos están las actividades propias y exclusivas de estas plataformas que, para el BioBanco VIH, se resumen en 5 puntos: establecimiento del acuerdo para el depósito de muestras; envío de material

biológico e información asociada desde los centros/hospitales al BioBanco VIH; procesamiento, almacenamiento y registro de muestras y datos; controles de calidad del material biológico y consolidación de la información asociada con hospitales y cohortes; y cesión de muestras y datos para investigación.

3.3.2.1. Establecimiento del acuerdo de depósito

Las muestras y datos que entran a formar parte del BioBanco VIH siempre se incorporan previa firma del acuerdo de depósito correspondiente (documento 2 del anexo 1) [14]. Este acuerdo lo firman la Dirección Científica del BioBanco VIH y el coordinador de la cohorte, estudio o ensayo clínico correspondiente y a él se adjunta, si procede, un listado de los centros u hospitales participantes, que son los que van a enviar las muestras y datos. Una vez firmado dicho acuerdo, el personal de gestión del BioBanco VIH remite a los responsables del envío de muestras y datos en los hospitales o centros correspondientes el denominado “kit de iniciación”, que son una serie de documentos en los que se explica cómo se debe llevar a cabo la extracción y el envío del material biológico y de los datos asociados, a esta plataforma.

3.3.2.2. Envío de muestras y datos al BioBanco VIH

Para el depósito de material biológico e información asociada, el personal de gestión del BioBanco VIH y los responsables del envío de muestras del hospital o centro correspondiente conciertan previamente la fecha de extracción. Una vez acordado el día en que se va a llevar a cabo el envío, el personal del hospital se encarga de citar a los pacientes y el del BioBanco VIH se pone en contacto con la empresa de mensajería para que haga la recogida.

Para extraer muestras a pacientes con fines investigadores, estos deben firmar previamente un documento en el que se les explica, entre otras cosas, qué se va a hacer con sus muestras y cómo se van a llevar a cabo las extracciones. Este documento es el consentimiento informado [3, 16, 17]. En el BioBanco VIH únicamente se recepciona muestras y datos de aquellos donantes que hayan otorgado su consentimiento, expreso y por escrito, a participar en esta plataforma [14].

Dependiendo de la edad del paciente, el número y el tipo de documentos recopilados es diferente:

- Los donantes capaces mayores de 16 años firman el consentimiento informado.
- Para los donantes incapaces o menores de doce años, sus padres o tutores legales firman el consentimiento informado por representación.
- En el caso de los niños capaces de entre 12 y 16 años, sus padres o tutores legales firman el consentimiento informado por representación y ellos acreditan su conformidad, a participar en el depósito de muestras y datos en el BioBanco VIH, firmando el asentimiento informado, que es un documento similar al consentimiento informado pero redactado en términos más sencillos e inteligibles para el menor. Si después de que el niño lea o le lean el asentimiento informado decide no participar su decisión debe ser respetada [18-20].

El responsable de llevar a cabo el proceso de consentimiento informado es el personal facultativo de los centros que participan en el depósito de muestras. Para ello explican de forma clara y veraz al donante las implicaciones de su participación en el BioBanco VIH y resuelven todas sus dudas. Una vez el donante firme el consentimiento informado y, en su caso, el asentimiento informado, el responsable del envío de muestras y datos en el hospital o centro asistencial hace tres copias. El original se guarda con la historia clínica del paciente en el hospital o centro asistencial, y su custodia es responsabilidad de la persona que reclute al donante, se entrega una copia al paciente y se envía otra copia al BioBanco VIH o al promotor del estudio o ensayo clínico, dependiendo de si la muestra se va a depositar en régimen de biobanco o se va a emplear para un estudio o ensayo clínico concreto.

Una vez llevado a cabo el proceso de consentimiento informado, se extraen las muestras. Si es posible, estas extracciones coinciden con otras analíticas que se tengan que hacer al donante.

En los biobancos, la obtención de muestras y datos asociados que garanticen resultados óptimos es invariablemente dependiente de la calidad de los productos de partida [21]. Si la muestra es de origen dudoso, carece de información completa o está parcialmente degradada, va a ocasionar gastos de procesamiento similares pero puede dar lugar a productos poco útiles. Por este motivo, es de vital importancia definir las condiciones de aceptación o rechazo de las muestras y datos para poder ser admitidos, procesados y almacenados.

En la actualidad en el BioBanco VIH se albergan datos y muestras de pacientes infectados por el VIH, procedentes de toda España, integrados en 7 cohortes prospectivas longitudinales (cohorte de pacientes adultos infectados por el VIH (CoRIS), cohorte de pacientes progresores rápidos, cohorte de pacientes no progresores a largo plazo (LTNP-RIS), cohorte de pacientes controladores del VIH (EC-RIS), cohorte de pacientes VIH con Infección Aguda/Reciente (PHI-RIS), cohorte de pacientes infectados por transmisión vertical (CoRISpe) y cohorte de pacientes coinfectados por el VIH y el Virus de la hepatitis C (VHC) (coinfectados VIH-VHC)). En cada una de estas cohortes se incluyen pacientes VIH con características concretas.

Las cohortes CoRIS, progresores rápidos, LTNP-RIS, EC-RIS, PHI-RIS y CoRISpe forman parte de Red RIS, que obtiene financiación del Instituto de Salud Carlos III. La cohorte de coinfectados VIH-VHC está integrada por donantes de dos estudios (estudio FIPSE TOH-VIH GESIDA 45/05 de trasplante hepático en pacientes infectados por el VIH (FIPSE TOH-VIH) y estudio “Erradicación del VHC en pacientes infectados por el VIH: Efectos a largo plazo sobre la morbilidad y la mortalidad no relacionada con la Hepatopatía, sobre la activación inmune y sobre marcadores metabólicos de inflamación y daño endotelial” (GESIDA 3603b)) y un ensayo clínico (ensayo clínico piloto, abierto, controlado y aleatorizado para evaluar la actividad de fosamprenavir frente al VHC en pacientes coinfectados por el VIH en tratamiento antirretroviral que incluya fosamprenavir. Estudio FOSTER-C” (GESIDA 6710)). Los estudio FIPSE TOH-VIH y GESIDA 3603b reciben fondos de la Fundación para la Investigación y Prevención del Sida en España (FIPSE). Además, el estudio GESIDA 3603b también está financiado por el Fondo de

Investigación Sanitaria (FIS). Por su parte la entidad financiadora del ensayo clínico GESIDA 6710 son los laboratorios ViiV Healthcare, SL.

En la tabla 1 se definen los criterios de inclusión aplicables a cada una de estas cohortes.

Cohortes	Criterios de inclusión
CoRIS	Sujetos mayores de 13 años de edad, con un diagnóstico de infección por el VIH confirmado, que no han recibido tratamiento antirretroviral (TAR) con anterioridad y que son atendidos por primera vez en el centro participante
Cohorte de paciente progresores rápidos	Sujetos que alcanzan menos de 350 linfocitos T CD4 o que tienen un diagnóstico de sida en menos de 3 años desde la fecha documentada de seroconversión (y más allá de los primeros 3 meses), y con un periodo entre el último test negativo y primero positivo de menos de 2 años, siempre en ausencia de TAR
LTNP-RIS	Sujetos que mantienen valores de linfocitos T CD4 mayores a 500 y carga viral (CV) por debajo de 10.000 copias/ml, durante más de 10 años, en ausencia de TAR
EC-RIS	Sujetos con anticuerpos positivos para el VIH, sin terapia antirretroviral durante al menos 12 meses, y que cuentan con al menos dos determinaciones de CV durante este periodo. Controladores de élite: <50 copias ARN-VIH/ml. Controladores virémicos: >50 y <2.000 copias ARN-VIH/ml
PHI-RIS	Infección aguda: Pacientes con una fecha de seroconversión documentada con un periodo inferior a 3 meses Infección reciente: Pacientes con una fecha de seroconversión documentada con un periodo inferior a 6 meses
CoRISpe	Pacientes VIH infectados por transmisión vertical
Coinfectados VIH-VHC	FIPSE TOH-VIH: Pacientes coinfectados por el VIH y el VHC que han recibido un trasplante hepático, en su mayoría como consecuencia de una cirrosis causada por el VHC GESIDA 3603b: Pacientes coinfectados por el VIH y el VHC que comienzan un tratamiento para la hepatitis, entre julio y diciembre de 2011, en los 18 centros asociados al proyecto GESIDA 6710: Pacientes mayores de 18 años coinfectados por el VIH/VHC, en TAR según régimen definido en el protocolo (tratamiento antirretroviral que incluya dos Análogos de nucleósidos (AN) + un Inhibidor de la proteasa potenciado con Ritonavir (IP/r) ó un Inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos (NN)) sin cambios en los últimos 6 meses, con CV indetectable y con replicación viral detectable de VHC durante, al menos, los 6 meses previos a la inclusión en el estudio

Tabla 1: Criterios de inclusión de las cohortes de pacientes que depositan material biológico y datos asociados en el BioBanco VIH

Además, esta plataforma dispone de material biológico e información identificativa asociada de tres ensayos clínicos PENTA (PENTA 11, PENTA 16 y PENTA 18) y dos ensayos clínicos RISVAC (RISVAC02 y RISVAC03).

La Red Pediátrica Europea para el tratamiento del sida “*Pediatric European Network for Treatment AIDS*” (PENTA) se creó en el año 1991 debido a la colaboración entre centros pediátricos de VIH en Europa. PENTA es una de las cuatro redes (*Concerted Action on SeroConversion to AIDS and Death in Europe* (CASCADE), *Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe* (COHERE), EuroSIDA y PENTA) que colaboran en EuroCoord; una red europea sobre estudios de cohortes que coordina las investigaciones clínicas sobre el VIH/sida a nivel europeo e internacional. Desde su creación, la red PENTA lleva a cabo estudios sobre el TAR en niños infectados por el VIH. En el BioBanco VIH hay almacenadas muestras de los ensayos clínicos PENTA 11, PENTA 16 y PENTA 18.

PENTA 11 es un ensayo clínico en Fase II aleatorizado para determinar si los niños están en situación de desventaja clínicamente o a nivel virológico o inmunológico por interrupciones del tratamiento [22-24].

PENTA 16 es un ensayo clínico cuyo objetivo es evaluar, en jóvenes infectados crónicamente por el VIH, si un tratamiento de ciclo corto, de cinco días tomando el tratamiento y dos días de descanso, no produce variaciones en la supresión de la carga viral.

PENTA 18 trata de evaluar si la supresión virológica de una dosis diaria de Kaletra no es inferior que la de una dosis dos veces al día. Este ensayo clínico también analiza la farmacocinética de Kaletra y el efecto de la dosis en el peso corporal en niños y adolescentes.

Los ensayos clínicos RISVAC [25-29] son estudios en fase I, doble ciego, para evaluar la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna MVA-B (*Modified Vaccinia Ankara B*) frente al VIH-1. Estos ensayos clínicos están financiados por el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad y son llevados a cabo por el Grupo de Investigación en Vacunas Preventivas y Terapéuticas de la Red RIS.

En la tabla 2 se definen los criterios de inclusión de los donantes participantes en los ensayos clínicos PENTA 11, 16 y 18, RISVAC02 y RISVAC03.

Redes Europeas	Criterios de inclusión
Ensayos clínicos PENTA con muestras en el BioBanco VIH	PENTA 11: Pacientes con VIH-1 de entre 2 y 15 años de edad con cualquier TAR que contenga, al menos, 3 drogas que se deben haber recibido durante al menos 24 semanas, con CD4>30% (edades 2-6) o CD4 > 25% y CD4 > 500 células/mm ³ (edades 7-15) y una CV < a 50 copias/ml, confirmada en dos ocasiones con al menos un mes de diferencia
	PENTA 16: Pacientes con VIH-1 de entre 8 y 21 años con tratamiento estable con primer régimen de TAR, el cual contiene, al menos, dos Inhibidores de la transcriptasa Inversa Análogos de Nucleósidos (ITIAN) durante, al menos, 12 meses y que quieren continuar con el régimen durante este periodo de estudio; y pacientes en régimen que contengan Nevirapina (NVP) o Inhibidores de la proteasa (IPs) con boosted, CV indetectable durante 12 meses, y que deberán cambiarse a Efavirenz (EFV) y podrán ser incluidos si tienen tres subsecuentes ARN VIH-1 medidas < 50 copias/ml, durante más de 50 semanas
	PENTA 18: Pacientes menores de 18 años con VIH-1, de más de 15 Kgs, con suspensión vírica (ARN del VIH-1 < 50 copias/ml) durante, al menos, las 24 semanas precedentes. Deben haber seguido durante, al menos, 24 semanas una pauta antirretroviral con Lopinavir/Ritonavir
Ensayos clínicos RISVAC	RISVAC02: voluntarios sanos no VIH y de bajo riesgo de infección
	RISVAC03: Pacientes infectados por VIH crónicos en tratamiento antirretroviral

Tabla 2: Criterios de inclusión de las redes europeas con las que colabora actualmente el BioBanco VIH

Además, en este BioBanco se han procesado y almacenado muestras de otros tres ensayos clínicos PENTA (PENTA 7, 9 y 15) que se cedieron.

PENTA 7 fue un ensayo clínico cuyo objetivo era evaluar la toxicidad, la tolerabilidad y la actividad antiviral de la terapia con Estavudina (d4T) + Didanosina (ddI) + Nelfinavir (NFV) en niños VIH+, menores de 3 meses de edad [30, 31].

PENTA 9 fue un ensayo clínico aleatorizado con un diseño factorial (2x2) en el que se estudió cual era la mejor combinación de antirretrovirales para iniciar el tratamiento en niños (2 no Inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTI) y un Inhibidor de la proteasa o 2 NRTI y un Inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa (NNRTI)) y cuando se debía cambiar a la segunda línea de TAR [32].

PENTA15 fue un ensayo clínico que evaluó la farmacocinética, la viabilidad y la aceptación de dosis de Abacavir (ABC) o ABC en combinación con Lamivudine (3TC) una vez al día, en niños infectados por el VIH de entre 3 y 36 meses [33].

Los criterios de inclusión de los ensayos clínicos PENTA 7,9 y 15 son los que figuran en la tabla 3.

Redes europeas	Criterios de inclusión
Ensayos clínicos PENTA sin muestras en el BioBanco VIH	PENTA 7: Pacientes menores de 12 semanas infectados por el VIH-1
	PENTA 9: Pacientes menores de 18 años infectados por el VIH-1 que no hayan recibido tratamiento antirretroviral (TAR) (o un máximo de 56 días por la prevención de la transmisión materno-fetal)
	PENTA 15: Pacientes de entre 3 meses y 3 años con infección por el VIH-1, que han estado recibiendo (ABC), con o sin 3 TC, 2 veces al día durante, al menos, 12 semanas como parte de un TAR y que presentan un valor de CD4 estable o creciente y una CV de ARN del VIH-1 inferior a 20.000 copias/ml

Tabla 3: Criterios de inclusión de los estudios PENTA 7, PENTA 9 y PENTA 15

En el BioBanco se almacenan muestras y datos de pacientes VIH depositados por 44 hospitales de toda España, cada uno de los cuales está asociado a una o varias cohortes, estudios o ensayos clínicos de donantes. Los hospitales participantes en el BioBanco VIH son los que se indican en la tabla 4.

Importancia en la investigación de un biobanco especializado en muestras de pacientes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)

Centro	Localización
Centro Sanitario Sandoval	Madrid
Complejo Asistencial de León	León
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete	Albacete
Corporación Sanitaria Parc Taulí	Sabadell (Barcelona)
Hospital 12 de Octubre	Madrid
Hospital Carlos III	Madrid
Hospital Central de Asturias	Oviedo
Hospital Clínic de Barcelona	Barcelona
Hospital Clínico San Carlos	Madrid
Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela	Santiago de Compostela (La Coruña)
Hospital Clínico Universitario San Cecilio	Granada
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	Barcelona
Hospital de Navarra	Pamplona
Hospital General de Castellón	Castellón
Hospital General San Jorge	Huesca
Hospital General Universitario de Alicante	Alicante
Hospital General Universitario de Elche	Elche
Hospital General Universitario Gregorio Marañón	Madrid
Hospital General Universitario Reina Sofía	Murcia
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús	Madrid
Hospital Materno-Infantil las Palmas	Las Palmas de Gran Canaria
Hospital San Pedro	Logroño
Hospital Sant Joan Déu	Barcelona
Hospital Universitario Arnau de Vilanova	Lérida
Hospital Universitario Bellvitge	Hospitalet de Llobregat (Barcelona)
Hospital Universitario Cruces	Barakaldo (Vizcaya)
Hospital Universitario de Canarias	Santa Cruz de Tenerife
Hospital Universitario de Getafe	Getafe (Madrid)
Hospital Universitario de La Princesa	Madrid
Hospital Universitario Donostia	San Sebastián
Hospital Universitario Germans Trías i Pujol	Badalona (Barcelona)
Hospital Universitario Joan XXIII	Tarragona
Hospital Universitario La Fe	Valencia
Hospital Universitario La Paz	Madrid
Hospital Universitario Miguel Servet	Zaragoza
Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme	Sevilla
Hospital Universitario Príncipe de Asturias	Alcalá de Henares (Madrid)
Hospital Universitario Ramón y Cajal	Madrid
Hospital Universitario Reina Sofía	Córdoba
Hospital Universitario Son Espases	Palma de Mallorca
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca	Murcia
Hospital Universitario Virgen de la Victoria	Málaga
Hospital Universitario Virgen del Rocío	Sevilla
Hospital Vall de Hebrón	Barcelona

Tabla 4: Hospitales participantes en el BioBancoVIH

Las muestras a enviar así como la cantidad y el tipo de componente a guardar de cada una varían en función de la cohorte, estudio o ensayo clínico a la que pertenece el donante que deposita su material biológico (tabla 5).

Cohortes, estudios y ensayos clínicos	Muestras a enviar al BioBanco VIH /paciente	Componentes y nº viales de cada componente a almacenar en el BioBanco VIH
CoRIS	40 ml de sangre cada 6 o 12 meses. La muestra basal debe ser <i>naïve</i> para TAR	<ul style="list-style-type: none"> – 1 vial de sangre total de 1,5 ml – 4 viales de plasma de 1,5 ml – 1 o 2 viales de <i>pellet</i> celular de 1 millón de células – Viales de células mononucleares de sangre periférica (CMSP) en alícuotas de 10 a 15 millones – ADN extraído de sangre o de <i>pellet</i> y ADN amplificado
Progresores rápidos	40 ml de sangre cada 6 o 12 meses. La muestra basal debe ser <i>naïve</i> para TAR	<ul style="list-style-type: none"> – 1 vial de sangre total de 1,5 ml – 4 viales de plasma de 1,5 ml – 2 viales de <i>pellet</i> celular de 1 millón de células – Viales de CMSP en alícuotas de 10 a 15 millones – ADN extraído de sangre o de <i>pellet</i> y ADN amplificado
LTNP-RIS	40 ml de sangre cada 6 o 12 meses. Los LTNP son <i>naïve</i> para TAR	<ul style="list-style-type: none"> – 1 vial de sangre total de 1,5 ml – 4 viales de plasma de 1,5 ml – 2 viales de <i>pellet</i> celular de 1 millón de células – Viales de CMSP en alícuotas de 10 a 15 millones – ADN extraído de sangre o de <i>pellet</i> y ADN amplificado
EC-RIS	40 ml de sangre cada 6 o 12 meses	<ul style="list-style-type: none"> – 1 vial de sangre total de 1,5 ml – 4 viales de plasma de 1,5 ml – 2 viales de <i>pellet</i> celular de 1 millón de células – Viales de CMSP en alícuotas de 10 a 15 millones – ADN extraído de sangre o de <i>pellet</i> y ADN amplificado
PHI-RIS	100 ml de sangre en la muestra basal y 40 ml de sangre en las muestras de seguimiento, que se envían cada 6 o 12 meses. La muestra basal debe ser <i>naïve</i> para TAR	<ul style="list-style-type: none"> – 1 vial de sangre total de 1,5 ml – 4 (muestras de seguimiento) u 8 (muestra basal) viales de plasma de 1,5 ml – 2 viales de <i>pellet</i> celular de 1 millón de células – Viales de CMSP en alícuotas de 10 a 15 millones – ADN extraído de sangre o de <i>pellet</i> y ADN amplificado
CoRISpe	De 0,5 a 40 ml de sangre (según la edad del donante) cada 6 o 12 meses	<ul style="list-style-type: none"> – 1 vial de sangre total de 1,5 ml – 4 viales de plasma de 1,5 ml – 2 viales de <i>pellet</i> celular de 1 millón de células – Viales de CMSP en alícuotas de 10 a 15 millones – ADN extraído de sangre o de <i>pellet</i> y ADN amplificado

Importancia en la investigación de un biobanco especializado en muestras de pacientes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)

Cohortes, estudios y ensayos clínicos	Muestras a enviar al BioBanco VIH /paciente	Componentes y nº viales de cada componente a almacenar en el BioBanco VIH
Coinfectados VIH-VHC	FIPSE TOH/VIH	50 ml de sangre de receptor en el momento de: entrada en lista y postrasplante.
		50 ml de sangre de receptor y biopsia de hígado en el momento de: biopsia diagnóstica, rechazo, seguimiento y pretratamiento VHC
		50 ml de sangre de donante, 50 ml de sangre de receptor (si es posible), biopsia de hígado de donante, biopsia de hígado de receptor y biopsia de bazo del donante, en el momento del trasplante
	GESIDA 3603b	40 ml de sangre antes del tratamiento de la hepatitis C (muestra basal), al finalizar el tratamiento y a los dos años de iniciar el tratamiento
	GESIDA 6710	1 vial de 5 ml de sangre y 1 vial de 5 ml de suero, antes de empezar el tratamiento
		1 vial de 5 ml de suero antes del tratamiento y a las 12, 24 y 48 semanas de iniciarlo
		40 ml de sangre antes de empezar el tratamiento y a las 12, 24 y 48 semanas de iniciar el tratamiento

Importancia en la investigación de un biobanco especializado en muestras de pacientes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)

Cohortes, estudios y ensayos clínicos	Muestras a enviar al BioBanco VIH /paciente		Componentes y nº viales de cada componente a almacenar en el BioBanco VIH
Ensayos clínicos PENTA	PENTA 11	16 ml de sangre	<ul style="list-style-type: none"> – Viales de plasma de 1,5 ml – Viales de 1,5 millones de <i>pellet</i> celular – Viales de CMSP en alícuotas de 10 a 15 millones
	PENTA 16	6 ml de sangre en las semanas piloto (W1, W2, W3, W8, W36...)	– Viales de 1,2 ml de plasma
		16 ml de sangre en las semanas del estudio principal (<i>screening</i> W-2 to -4, W0, W4, W12...)	<ul style="list-style-type: none"> – Viales de 1,2 ml de plasma – Viales de CMSP en alícuotas de 10 a 15 millones
	PENTA 18	8 ml de sangre en las semanas: <i>screening</i> W-2 to -4, W0, W4, W8, W12, W24, W36, W48...	– Viales de 1,2 ml de plasma
		6 muestras de 6 ml de sangre en W0 y W4 (al día siguiente del envío de la muestra de 8 ml)	– Viales de 0,6 ml de plasma
Ensayos clínicos RISVAC	RISVAC02	90 ml de sangre en tubos con Ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y 10 ml de sangre en tubos sin anticoagulante	En la semana 0: <ul style="list-style-type: none"> – 3 viales de sangre total de 1,5 ml – 4 viales de plasma de 1,5 ml – 3 viales de suero de 1,5 ml – Viales de CMSP en alícuotas de 10 a 15 millones
			En las semanas 4, 5, 8, 16, 17, 18, 20 y 48: <ul style="list-style-type: none"> – 4 viales de plasma de 1,5 ml – 3 viales de suero de 1,5 ml – Viales de CMSP en alícuotas de 10 a 15 millones
			En la semana 6: <ul style="list-style-type: none"> – 4 viales de plasma de 1,5 ml – Viales de CMSP en alícuotas de 10 a 15 millones
			En la semana 88: <ul style="list-style-type: none"> – 1 vial de sangre total de 1,5 ml – 4 viales de plasma de 1,5 ml – 3 viales de suero de 1,5 ml – Viales de CMSP en alícuotas de 10 a 15 millones
	RISVAC03	100 ml de sangre en tubos EDTA y 10 ml de sangre en tubos sin anticoagulante en la semana -4	<ul style="list-style-type: none"> – 2 viales de sangre total EDTA de 1 ml – 7 viales de plasma de 1 ml – 3 viales de suero de 1 ml – 2 viales de <i>pellet</i> celular de 2 millones de células – Viales de CMSP en alícuotas de 10 a 15 millones
		30 ml de sangre en tubos EDTA y 20 ml de sangre en tubos sin anticoagulante en la semana 0	<ul style="list-style-type: none"> – 7 viales de plasma de 1 ml – 6 viales de suero de 1 ml – 2 viales de <i>pellet</i> celular de 2 millones de células – Viales de CMSP en alícuotas de 10 a 15 millones
		20 ml de sangre en tubos EDTA y 10 ml de sangre en tubos sin anticoagulante en la semana 2	<ul style="list-style-type: none"> – 7 viales de plasma de 1 ml – 3 viales de suero de 1 ml – 2 viales de <i>pellet</i> celular de 2 millones de células – Viales de CMSP en alícuotas de 10 a 15 millones
		80 ml de sangre en tubos EDTA y 20 ml de sangre en tubos sin anticoagulante en la semana 6	<ul style="list-style-type: none"> – 7 viales de plasma de 1 ml – 6 viales de suero de 1 ml – 2 viales de <i>pellet</i> celular de 2 millones de células – Viales de CMSP en alícuotas de 10 a 15 millones

Cohortes, estudios y ensayos clínicos	Muestras a enviar al BioBanco VIH /paciente	Componentes y nº viales de cada componente a almacenar en el BioBanco VIH
Ensayos clínicos RISVAC	120 ml de sangre en tubos EDTA y 20 ml de sangre en tubos sin anticoagulante en la semana 18	<ul style="list-style-type: none"> – 7 viales de plasma de 1 ml – 6 viales de suero de 1 ml – 2 viales de <i>pellet</i> celular de 2 millones de células – Viales de CMSP en alícuotas de 10 a 15 millones
	100 ml de sangre en tubos EDTA y 30 ml de sangre en tubos sin anticoagulante en la semana 24	<ul style="list-style-type: none"> – 7 viales de plasma de 1 ml – 9 viales de suero de 1 ml – 2 viales de <i>pellet</i> celular de 2 millones de células – Viales de CMSP en alícuotas de 10 a 15 millones
	70 ml de sangre en tubos EDTA y 30 ml de sangre en tubos sin anticoagulante en las semanas 26 y 36	<ul style="list-style-type: none"> – 7 viales de plasma de 1 ml – 9 viales de suero de 1 ml – 2 viales de <i>pellet</i> celular de 2 millones de células – Viales de CMSP en alícuotas de 10 a 15 millones
	120 ml de sangre en tubos EDTA y 30 ml de sangre en tubos sin anticoagulante en la semana 48	<ul style="list-style-type: none"> – 7 viales de plasma de 1 ml – 9 viales de suero de 1 ml – 2 viales de <i>pellet</i> celular de 2 millones de células – Viales de CMSP en alícuotas de 10 a 15 millones

Tabla 5: Muestras a enviar de cada donante y cantidad y tipo de componente a guardar de cada muestra, en función de la cohorte, estudio o ensayo clínico al que pertenece el paciente participante en el depósito

Todas las muestras del BioBanco VIH cumplen los criterios de inclusión en la cohorte, estudio o ensayo clínico correspondiente. Además se reciben en esta plataforma antes de las 24 horas tras su extracción, en el caso de las muestras de sangre, y antes de las 48 horas tras su extracción, para las biopsias de hígado y bazo, y se respeta lo dispuesto en la siguiente tabla, para cada tipo de muestra.

Tipo de muestra	Criterio de aceptación	Criterio de exclusión
Sangre sin procesar (adultos)	10 ml-120 ml	<10 ml
Sangre sin procesar (menores de edad)	0,5 ml-40 ml	<0,5 ml
Biopsia de hígado sin procesar	1 mm o 1/3 del cilindro	< 1 mm o de 1/3 del cilindro
Biopsia de bazo sin procesar	3 cm x 3 cm x 3 cm	< 1 cm x 1 cm x 1 cm

Tabla 6: Criterios de aceptación y de rechazo de las distintas muestras del BioBanco VIH

Todas las muestras se envían al BioBanco VIH etiquetadas y correctamente empaquetadas, para garantizar tanto la seguridad biológica de su transporte, como la calidad y viabilidad del material biológico. Para ello el BioBanco VIH

pone a disposición de los hospitales y centros participantes en el depósito protocolos y documentos, en los que se especifica de forma detallada cómo se debe llevar a cabo la extracción y el envío de muestras. Las muestras almacenadas en el BioBanco VIH pertenecen al grupo de sustancias infecciosas de categoría B, por lo que se utiliza el sistema de embalaje/envasado triple, que es el preferible para el transporte de sustancias infecciosas y potencialmente infecciosas [34]. En el BioBanco VIH se dispone de embalajes homologados para el transporte de categoría B, que se envían a los centros u hospitales participantes en el depósito de material biológico, para asegurar que el transporte de las muestras se lleva a cabo conforme establece la normativa vigente [34].

Junto con las muestras se envía al BioBanco VIH una hoja o volante de recogida de datos, debidamente cumplimentado con la información identificativa básica del material biológico (código identificativo del donante, centro que envía el material biológico, cohorte a la que pertenece el donante, día en que se lleva a cabo la extracción...). En cuanto a los consentimientos y asentimientos informados; en el caso de las muestras de donantes participantes en las cohortes CoRIS, progresores rápidos, LTNP-RIS, EC-RIS, PHI-RIS y CoRISpe y en los estudios FIPSE TOH-VIH y GESIDA 3603b; se envía una copia al BioBanco VIH en papel, junto con las muestras, o escaneada por correo electrónico y protegida con clave de apertura. En el caso de los ensayos clínicos GESIDA 6710, PENTA y RISVAC, el personal clínico que recluta al donante envía una copia de los consentimientos y asentimientos informados al promotor del ensayo clínico o a quien éste designe. Por último, se pega, en un lugar visible de la caja o contenedor externo, una etiqueta identificativa con los datos de contacto del hospital que envía las muestras y del BioBanco VIH, para que si el paquete se extravía durante su transporte la persona que lo reciba tenga la información necesaria que permitan su recuperación.

En el BioBanco VIH se reciben muestras de sangre y biopsias de hígado y bazo. La sangre se envía a temperatura ambiente (alrededor de 20°C) en tubos con EDTA o sin anticoagulante (si se almacena suero); las biopsias de bazo se envían, en botes estériles de boca ancha con tapón a rosca, cubiertas por suero fisiológico; y las biopsias de hígado, en microtubos de fondo cónico estéril y libres de nucleasas de 1,5 ml con tapón de junta tórica interna, con RNA *later*®

(Ambion, USA). Las biopsias de hígado y las de bazo se envían y transportan a 4°C [35, 36]. Una vez las muestras y datos asociados están preparados y correctamente empaquetados, la empresa de mensajería lleva a cabo la recogida en el hospital y entrega el material en el BioBanco VIH.

Las muestras, *per se*, no tienen gran valor si no van acompañadas de información clínica validada y perfectamente catalogada, que debe adaptarse a los requerimientos y necesidades del personal investigador susceptible de utilizar el material almacenado [6]. Por este motivo, además de enviar muestras y datos identificativos al BioBanco VIH, los hospitales y centros participantes en el depósito también mandan la información clínica y epidemiológica de los pacientes a las cohortes, estudios o ensayos clínicos correspondientes, siguiendo la sistemática establecida por cada uno de ellos.

3.3.2.3. Procesamiento, almacenamiento y registro de muestras y datos

Cuando el material biológico llega al BioBanco VIH se recepciona y se realiza la comprobación y validación de los datos y las muestras recibidos. A continuación se lleva a cabo su procesamiento, registro y almacenamiento en condiciones que garantizan su viabilidad y calidad.

Procesamiento de las muestras de sangre: plasma o suero

En la figura 2 se representa el procesamiento de las muestras de sangre enviada en tubos sin anticoagulante (suero) y el de las muestras de sangre enviada en tubos EDTA (plasma). La sangre se centrifuga a 1.500 rpm, durante 15 minutos, a 25°C con freno. El suero y el plasma se dividen en viales de congelación, cuyo número y

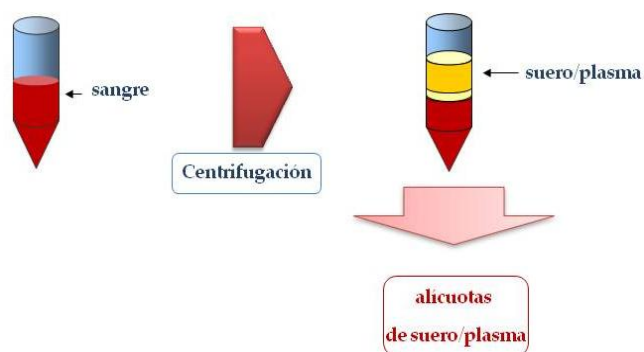


Figura 2: Procesamiento de las muestras de sangre, para obtener de plasma o suero, en el BioBanco VIH

volumen dependen del estudio o ensayo clínico al que pertenezca el donante (tabla 5).

Procesamiento de las muestras de sangre: plasma, *pellet* celular, CMSP y ADN

Tras el procesamiento de las muestras de sangre en tubos EDTA se obtiene: sangre total, plasma, *pellet* celular, CMSP y ADN extraído y amplificado (Figura 3).

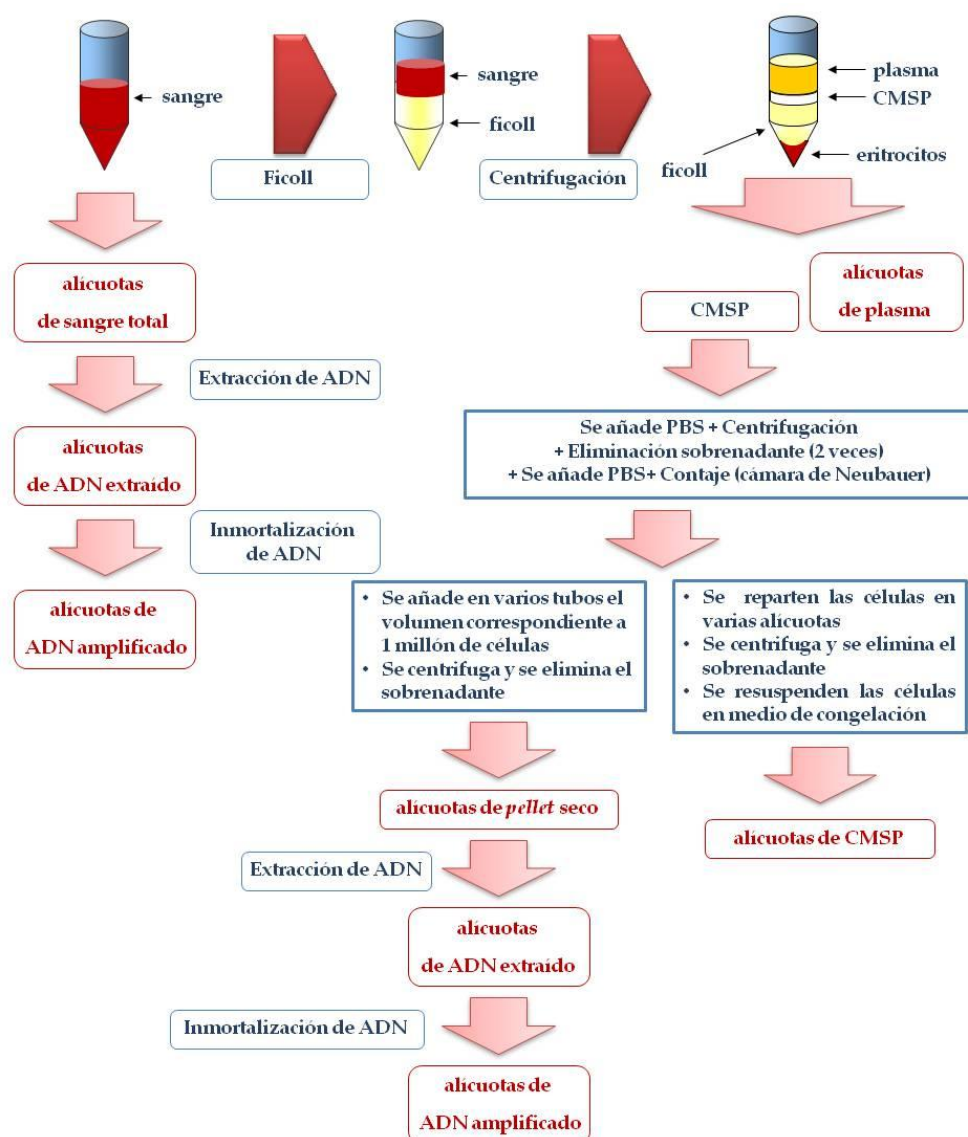


Figura 3: Procesamiento de las muestras de sangre en tubos EDTA en el BioBanco VIH

Obtención de viales de sangre

Las alícuotas de sangre total se extraen separando de uno a tres crioviales, de 1,5 ml (tabla 5).

Separación del plasma y los componentes celulares

El plasma y las CMSP se obtienen por centrifugación en gradiente de densidad con Ficoll-Hypaque (Pharmacia, Sweden). Se añade en varios tubos, sobre un volumen de Ficoll, dos volúmenes de sangre y se centrifugan a 2.000 rpm sin freno durante 20 minutos a 25°C. Tras la centrifugación se recoge el plasma y el halo que contiene las CMSP. El plasma se divide en viales de congelación de entre 0,5 y 1,5 ml (tabla 5). Las CMSP se someten a dos ciclos de lavado por centrifugación a 1.500 rpm y 1.200 rpm con tampón fosfato salino (PBS) estéril (Lonza, Belgium). Posteriormente, se elimina el sobrenadante y el *pellet* se resuspende en PBS. El *pellet* se congelan en viales de uno o dos millones de CMSP (tabla 5) y las CMSP se congelan en alícuotas de 10 a 15 millones en medio de congelación (Suero Fetal Bovino (SFB) (HyClone, USA) + 7,5% de dimetil sulfóxido (DMSO) (Sigma Aldrich, USA)) [21, 37]. El conteo celular se realiza con azul tripán (Sigma Aldrich, USA), en cámara de Neubauer (Digital Bio, USA).

Extracción y cuantificación del ADN

Las muestras de ADN extraído se obtienen a partir de sangre total, utilizando el ensayo de extracción “*High Pure PCR Template*” (Roche Farma, Germany); o de *pellet* celular empleando el ensayo de extracción “*Wizard SV Genomic DNA Purification System*” (Promega, USA), siguiendo las instrucciones descritas. La cuantificación del ADN se realiza con el espectrofotómetro NanoDrop ND-1000 (Thermo Fisher Scientific, USA).

Inmortalización del ADN

La inmortalización del ADN se lleva a cabo a partir de viales de ADN extraído, siguiendo las instrucciones del ensayo de amplificación “*GenomiPhi V2 DNA Amplification*” (GE Healthcare, USA).

Procesamiento de biopsias de hígado

Las biopsias de hígado se reciben en tubos con 1 ml de RNA *later*, se seca el tejido con material absorbente para retirar el RNA *later* y se introduce en un tubo eppendorf. Se coloca un vaso de precipitado con isopentano dentro de una caja de porexpán con nitrógeno líquido y se introduce el vial, con la muestra hepática, en el isopentano frío durante 30 segundos.

Procesamiento de biopsias de bazo

En la figura 4 se muestra un esquema del procesamiento de las biopsias de bazo, de las que se obtiene CMSP.

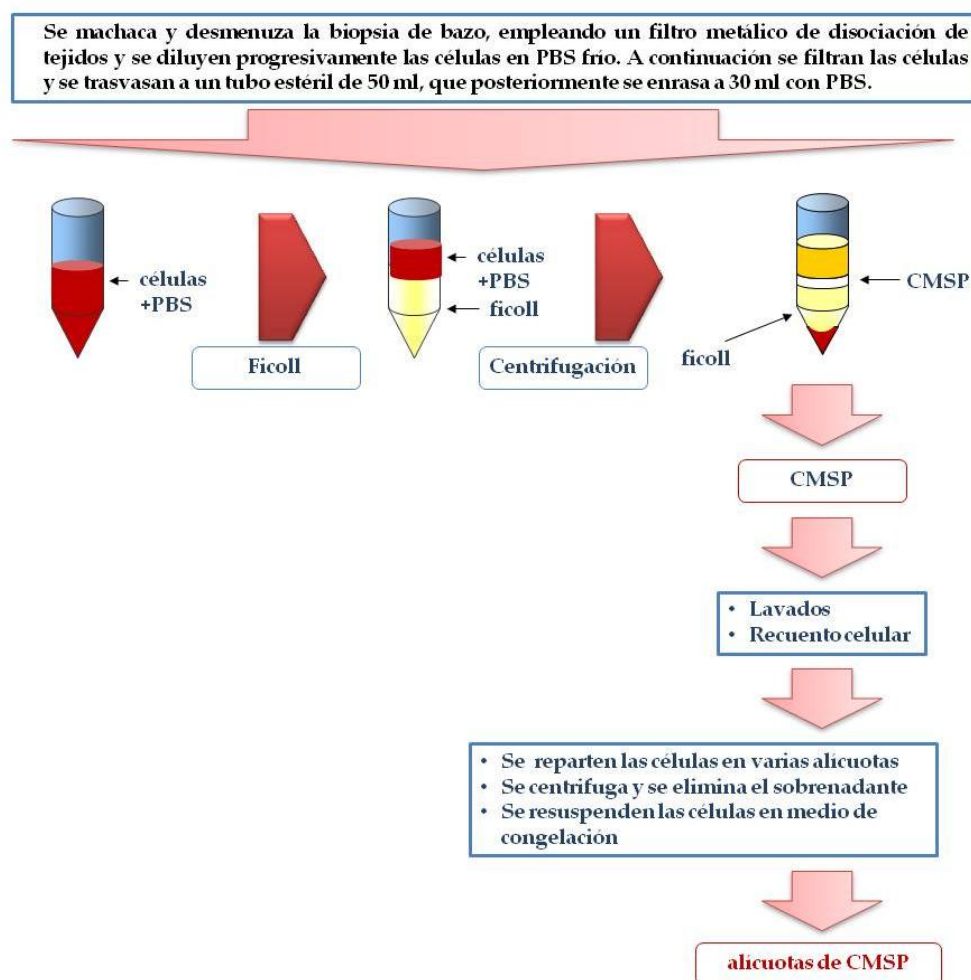


Figura 4: Procesamiento de las biopsias de bazo en el BioBanco VIH

Para la obtención de CMSP de bazo se desmenuza la biopsia empleando un filtro metálico de disociación de tejidos (Sigma Aldrich, USA) y se diluyen las células en PBS frío para, posteriormente, filtrarlas mediante un tamiz de plástico separador de células (BD Falcon, USA) con la ayuda de una pipeta pasteur. A continuación las CMSP se añaden a un tubo estéril de 50 ml, se enrasa a 30 ml con PBS y se centrifuga, a 2.000 rpm durante 20 minutos a 20°C y sin freno, en gradiente de densidad con Ficoll y se sigue el procedimiento descrito anteriormente para la obtención de CMSP a viabilidad [21, 37].

Registro de muestras y datos

Uno de los requisitos principales de los biobancos es mantener, en todo momento, la trazabilidad de las muestras y de sus datos asociados. Es necesario establecer estrategias y protocolos de funcionamiento que permitan: localizar y controlar las muestras, acceder a los datos asociados al material biológico, relacionar la información clínica y epidemiológica con las muestras, obtener información del circuito y procesos a los que se somete al material biológico... Por este motivo, en el BioBanco VIH se lleva a cabo un registro pormenorizado de la información relativa a las muestras procesadas y almacenadas.

El personal clínico responsable del depósito de muestras en el BioBanco VIH, junto con el material biológico, envía una copia del consentimiento informado del donante o de su representante legal, en caso de menores de 16 años, y si es necesario del asentimiento informado; firmados por el paciente o su representante legal y por el clínico que recluta al donante. También se envía una hoja de recogida de datos con la información relativa a cada muestra. Esta información se registra en un fichero *on line* diseñado para su utilización en biobancos. Este fichero es la base de datos NorayBanks (NorayBio, Spain), en la que se recoge toda la información necesaria para garantizar la trazabilidad de las muestras. Dicha información está constituida por: datos identificativos de las muestras (código identificativo del donante, número de la muestra, hospital del que procede el material biológico, cohorte a la que pertenece el paciente, fecha de extracción de la muestra, fecha de procesamiento de la muestra...); datos sobre incidencias relacionadas con la extracción, el envío, el procesamiento o la criopreservación del material biológico; datos sobre la

localización exacta de la muestra en el área de almacenamiento y criopreservación; datos sobre controles de calidad y procesos realizados con la muestra; datos derivados del análisis genético del material biológico; y datos sobre cesiones a investigadores. A través de este fichero de datos, se puede consultar fácil y rápidamente la información relativa a cualquier muestra almacenada, así como conocer su ubicación exacta.

Conforme a lo establecido en la Ley de protección de datos, NorayBanks cuenta con una serie de medidas de control específicas y estrictas, entre las que cabe destacar: control de accesos mediante códigos de usuario y claves personales; programas informáticos “antivirus” para mejorar su operatividad; revisiones periódicas de control de accesos, para garantizar que no existen injerencias no permitidas; y copias de seguridad, periódicas y conservadas en lugar seguro, para garantizar la confidencialidad de la información.

Además, en el BioBanco VIH se almacena información personal de los donantes en soporte físico y todos estos datos están protegidos por un control de accesos, de forma que sólo pueden acceder a ellos y consultarlos el personal autorizado. Este control se lleva a cabo mediante claves de acceso a las instalaciones en las que se almacenan dichos datos o a través de candados o llaves.

La información clínica y epidemiológica de los donantes es recopilada y custodiada por las cohortes, estudios o ensayos clínicos con los que esta plataforma establece los acuerdos de depósito. Tanto en la base de datos del BioBanco VIH como en las de las distintas cohortes, estudios o ensayos clínicos se registran uno o varios códigos identificativos que permiten asociar las muestras y datos a un donante determinado. En estos ficheros también figura el centro que envía las muestras y datos de los pacientes. Esta información permite asociar el material biológico con los datos clínicos y epidemiológicos del donante, garantizando la existencia de un nexo de unión fiable entre la información del BioBanco VIH y la de las cohortes, estudios y ensayos clínicos.

Criopreservación de las muestras obtenidas tras el procesamiento

Los viales de sangre total, plasma, suero, *pellet* celular, biopsias de hígado y ADN se criopreservan en congeladores de -80°C (Thermo Fisher Scientific,

USA); mientras que las CMSP viables de sangre periférica o bazo, se almacenan en tanques de nitrógeno (Telstar, Spain) [21, 37].

Los congeladores de -80°C y los tanques de nitrógeno cuentan con medidas de seguridad que alertan sobre cambios de temperatura que puedan afectar a la calidad del material biológico almacenado. Estos equipos están conectados a alarmas telefónicas remotas que, en caso de variación brusca de la temperatura, envían un aviso telefónico a los encargados de la gestión de las infraestructuras. Además, se cuenta con un congelador y un tanque de “back up” vacíos, para colocar en ellos el material biológico en caso de avería de uno de los equipos.

Algunos de los aparatos del BioBanco VIH están conectados a un Sistema de Alimentación Ininterrumpida (SAI) y otros a un grupo electrógeno, que permiten seguir llevando a cabo las actividades de forma normal, en caso de que se produzca un fallo eléctrico en las instalaciones.

3.3.2.4. Controles de calidad de las muestras y consolidación de la información asociada al material biológico con hospitales y cohortes

Aunque el procesamiento y la criopreservación de las muestras están estandarizados y validados, hay multitud de variables preanalíticas que pueden hacer que no se desarrollen de forma correcta y que los productos resultantes no tengan las características requeridas por el usuario [38]. Por ello se definieron una serie de protocolos que permiten demostrar que los productos del BioBanco VIH cumplen los requisitos de calidad previamente establecidos.

En cuanto al procesamiento y criopreservación de las muestras se realizan dos tipos de controles de calidad, los controles internos y los controles externos.

Los controles de calidad internos son llevados a cabo por el personal del BioBanco VIH y consisten en calcular el rendimiento de la congelación de las muestras de ADN y CMSP. Cada seis meses, se sacan de los equipos de frío 4 viales de material genético y 4 de CMSP; de distintos pacientes, procesados

cada uno de ellos en diferentes años, utilizando en primer lugar aquellas muestras que cuentan con un mayor número de alícuotas disponibles.

Para calcular el rendimiento de la congelación de CMSP se descongelan las muestras, introduciendo los viales en el baño termostático (Grupo Taper, Spain) a 37°C durante 30 segundos y añadiendo medio *Roswell Park Memorial Institute* (RPMI) 1640 (Biochrom KG Seromed, Germany) suplementado con un 10% de SFB. Posteriormente, se vierte la mezcla obtenida en un tubo estéril, se enrasa con RPMI al 10% de SFB, se centrifuga a 1.500 rpm durante 10 minutos y se elimina el sobrenadante. Se centrifugan los tubos a 1.500 rpm durante 10 minutos, se elimina el sobrenadante, se resuspende el *pellet* celular y se procede al recuento de las CMSP empleando azul tripán y cámaras de Neubauer. Por último, se calcula el porcentaje de células vivas.

Para calcular el rendimiento de la congelación del ADN se descongelan las muestras a temperatura ambiente y se cuantifica el ADN de cada vial con el NanoDrop ND-1000. Por último, se calcula el porcentaje de ADN tras la descongelación con respecto al existente antes del proceso de criopreservación.

Los controles de calidad externos son proporcionados por los investigadores a los que se ceden las muestras biológicas, que una vez llevan a cabo la descongelación y la utilización del material cedido evalúan la calidad y, en el caso de las CMSP y el ADN, del rendimiento de cada una de las muestras donadas. Para el cálculo de la calidad el investigador otorga a cada alícuota una puntuación del 0 al 5, donde 0 es calidad muy baja y 5 calidad excelente. En cuanto a la valoración del rendimiento, para cada vial se indica el porcentaje de ADN o de CMSP viables tras la descongelación, con respecto a las cantidades existentes antes de la criopreservación. También se realizan controles externos a través de empresas o instituciones especializadas, otros biobancos, organismos y/o redes internacionales como *Public Population Project in Genomics* (P3G) o los ensayos clínicos RISVAC.

Para verificar que la información identificativa, asociada a las muestras, es correcta y asegurar su trazabilidad con la información clínica y epidemiológica disponible en las cohortes, estudios y ensayos clínicos se realizan

consolidaciones periódicas, tanto con los hospitales participantes en el depósito del material biológico como con las cohortes, estudios y ensayos clínicos. Para ello se envía al hospital, cohorte, estudio o ensayo clínico correspondiente un archivo con los datos asociados a las muestras almacenadas en el periodo a consolidar. A continuación los hospitales o las cohortes, estudios o ensayos clínicos comprueban la información del listado y se ponen en contacto con el personal del BioBanco VIH para comunicarles los resultados de la revisión. Si los datos son correctos, se da por válida la información registrada en la base de datos. Si hay diferencias, se llevan a cabo las modificaciones necesarias.

Las consolidaciones con los hospitales se realizan tres veces al año (enero, mayo y septiembre) y las consolidaciones con las cohortes, estudios y ensayos clínicos se llevan a cabo anualmente, a principios del mes de noviembre.

Además, periódicamente se realizan revisiones de la base de datos para localizar errores o registros que han perdido la trazabilidad y que, por lo tanto, deben ser destruidos. Dichas revisiones pueden ser controles internos del fichero de datos del BioBanco VIH, en las que su personal verifica que la información registrada es correcta; o cruces de datos con las cohortes, estudios o ensayos clínicos, para comprobar la trazabilidad entre las muestras y los datos clínicos y epidemiológicos de los donantes.

3.3.2.5. Cesión de muestras y datos para investigación

La sistemática de actuación del BioBanco VIH, en lo que se refiere a la cesión de muestras y datos para investigación, varía dependiendo de la cohorte, el estudio o el ensayo clínico en el que esté integrado el donante. Las muestras y datos de las cohortes CoRIS, Progresores rápidos, LTNP-RIS, EC-RIS, PHI-RIS y CoRISpe están a disposición de cualquier investigador que las solicite y cuyo proyecto sea valorado favorablemente por los comités externos del BioBanco VIH. El material biológico y la información asociada de los estudios FISPSE TOH-VIH y GESIDA 3603b se recopilan para ser utilizados, preferentemente, en dichos estudios pero su excedente también queda a disposición de la comunidad investigadora. Sin embargo, las muestras y datos de los ensayos

clínicos GESIDA 6710, PENTA y RISVAC son procesados y almacenados para su utilización exclusiva en estos proyectos.

Para la cesión de muestras del BioBanco VIH y de datos clínicos, epidemiológicos e identificativos asociados a ellas, procedentes de las cohortes CoRIS, Progresores rápidos, LTNP-RIS, EC-RIS, PHI-RIS y CoRISpe y de los estudios FISPSE TOH-VIH y GESIDA 3603b, el investigador envía a esta plataforma una solicitud de cesión en la que incluye información sobre el proyecto que desea realizar, el material biológico y los datos necesarios para llevarlo a cabo y el personal participante en él. Todas estas solicitudes parten de proyectos aprobados por un CEIC. La solicitud es evaluada por los comités externos científico y ético del BioBanco VIH que emiten su informe correspondiente. Este informe puede ser de rechazo, de mejora o de aceptación. Si el informe es de mejora, el investigador puede hacer modificaciones en su proyecto y se inicia un nuevo proceso en el que los evaluadores indican si la solicitud es apta para la cesión o no. Cuando el informe es favorable, se establece el acuerdo de cesión (documento 3 del anexo 1) que es firmado por el investigador, el coordinador de la cohorte o estudio promotor del depósito y la Dirección Científica del BioBanco VIH. Posteriormente se procede a la preparación y cesión de las muestras y datos solicitados, teniendo en cuenta que la cantidad de material biológico a ceder será siempre la mínima necesaria para realizar el proyecto de investigación.

Los datos personales y clínicos de los donantes tienen carácter de información especialmente protegida [39], por este motivo todas las muestras y datos son codificados y se ceden a los investigadores de manera anónima [40]. En aquellos casos en los que la naturaleza del proyecto de investigación requiere disponer de datos clínicos adicionales acerca de los sujetos fuente, el BioBanco VIH coordina la obtención de esta información con el centro donde se obtuvo la muestra, siempre que ésta no haya sido anonimizada. En estos casos, en la solicitud de cesión, el investigador debe indicar las medidas específicas que se aplicarán para garantizar la confidencialidad de los datos de carácter personal que pudiesen acompañar a las muestras.

Tras la cesión es necesario verificar la correcta utilización de los datos y/o muestras y el cumplimiento, tanto de la normativa legal vigente en la materia como de los requisitos impuestos por el BioBanco VIH. Para ello se solicita a los investigadores el envío de memorias anuales y de una memoria final, al terminar el proyecto, en las que deben constar, entre otras cosas, todos los trabajos realizados con las muestras y datos cedidos por el BioBanco VIH, así como las publicaciones, tesis y presentaciones a congresos derivadas de ellos.

En el caso de los ensayos clínicos GESIDA 6710, PENTA y RISVAC el personal del BioBanco VIH actúa como intermediario y su función es recoger, procesar, registrar y almacenar las muestras y datos, que posteriormente se entregarán para dichos proyectos, sin que para ello sea necesaria la evaluación de los comités externos, la firma del acuerdo de cesión, ni el envío de las memorias anuales. En algunas ocasiones las muestras son procesadas y criopreservadas en los hospitales españoles participantes en estos ensayos clínicos y la misión del BioBanco VIH es centralizarlas y almacenarlas en sus instalaciones, para posteriormente enviarlas al centro que se indique.

La recogida de las muestras en el BioBanco VIH se realiza en la fecha que se acuerda y son los investigadores los encargados de enviar el servicio de mensajería. Para garantizar la calidad del material biológico el investigador tiene que disponer de un servicio de recogida/trasporte que cumpla los requisitos establecidos por el BioBanco VIH, según los cuales los viales de sangre, plasma, *pellet* celular, biopsias y ADN se transportan en cajas de porexpán con hielo seco, mientras que las alícuotas de CMSP se envían en recipientes con nitrógeno líquido.

La cesión de muestras y/o datos tiene por disposición legal carácter gratuito [3, 14]. Sin embargo, los biobancos pueden repercutir los gastos derivados de la gestión, el registro, la recepción, el procesamiento, la conservación y la cesión del material biológico y su información asociada. El BioBanco VIH cuenta con un modelo de repercusión de costes en el que figura un estudio detallado de los gastos derivados del tratamiento de las muestras y en el que se especifica el importe a cobrar a los investigadores (documento 4 del anexo 1). El precio del

producto varía dependiendo del material biológico a ceder y del investigador o institución que solicita la cesión.

En el BioBanco VIH se definieron una serie de políticas de autorías (documento 5 del anexo 1), que varían dependiendo de si lo que se cede son sólo muestras biológicas y datos identificativos, sólo datos clínicos y epidemiológicos o si se ceden muestras biológicas, datos identificativos y datos clínicos y epidemiológicos. En estas políticas de autorías se contempla: la mención al BioBanco VIH en los materiales y métodos de las publicaciones derivadas de los proyectos de investigación para los que se cede el material biológico, la referencia a las publicaciones escritas por esta plataforma y, en determinados casos, la inclusión en las coautorías de dichas publicaciones de personal clínico participante en el depósito de muestras y datos asociados en el BioBanco VIH.

3.3.3. Procesos generales

En la categoría de procesos generales se incluyen documentos y actividades que afectan a todos los demás procesos, tales como el establecimiento y el control de los requisitos de bioseguridad a tener en cuenta para garantizar el bienestar del personal del BioBanco VIH y el cumplimiento de las exigencias de la normativa vigente en la materia.

3.3.3.1. Definición de los requisitos de bioseguridad

El personal del BioBanco VIH, en el desempeño diario de su trabajo, está expuesto a posibles efectos adversos que es necesario minimizar. Por ello se elaboró un plan de bioseguridad que recoge todas las indicaciones necesarias para que la plantilla de este BioBanco trabaje en condiciones de seguridad óptimas. Este plan de bioseguridad es conocido por todo el personal del BioBanco VIH y está disponible, tanto en formato impreso como electrónico, para todo aquel que requiera consultarlo.

Para definir los requisitos de bioseguridad del BioBanco VIH, se llevó a cabo un estudio detallado de los posibles efectos adversos y se definieron las precauciones y medidas a adoptar por esta plataforma, para garantizar el cumplimiento de las condiciones óptimas de seguridad y preservar así el

bienestar de sus trabajadores, minimizando los posibles riesgos (Documento 6 del anexo 1).

3.3.3.2. Cumplimiento de la normativa vigente

La puesta en marcha, el diseño, la estructura y el funcionamiento de los biobancos están supeditados al cumplimiento de las disposiciones establecidas por la Ley de protección de datos, la Ley de autonomía del paciente, la Ley de investigación biomédica y el Real Decreto 1716/2011.

El avance de la ciencia en el campo de la biomedicina genera dilemas éticos y legales que deben obtener respuesta en la revisión y actualización periódica de la normativa vigente. Por este motivo, la plantilla del BioBanco VIH se ve en la necesidad de mantenerse al día de los cambios y actualizaciones de la reglamentación existente, así como de la aprobación de nueva normativa que pueda afectar a su funcionamiento. Para ello el personal revisa periódicamente la legislación en materia de biobancos, acude a cursos, congresos y seminarios y participa en foros de debate y redes de biorepositorios a nivel nacional e internacional. Además, el BioBanco VIH también sigue las disposiciones sobre prevención de riesgos laborales y sistemas de gestión de la calidad.

3.3.4. Procesos de gestión de calidad

Dentro de esta categoría de procesos se encuentran las actividades de gestión, registro, control, análisis y evaluación de información derivada del funcionamiento de este BioBanco. Estos procesos contribuyen a la mejora continua, minimizando y previniendo las incidencias y aportando información de gran interés, que se debe tener en cuenta en la toma de decisiones. Entre estas actividades cabe destacar: el seguimiento y la medición, el control de las no conformidades, las acciones correctivas, preventivas y de mejora, la revisión del sistema por la Dirección, y la definición de los objetivos de la calidad. En el BioBanco VIH todas estas actividades se realizan conforme a lo dispuesto en la Norma UNE-EN ISO 9001:2008: *Sistemas de gestión de la calidad, requisitos* [41].

3.3.4.1. Seguimiento y medición

El BioBanco VIH cuenta con mecanismos de seguimiento y medición que permiten: obtener y analizar la satisfacción de los investigadores en relación con los servicios ofrecidos; planificar y desarrollar, de forma periódica, auditorías para asegurar la implementación y mejora de la eficacia del sistema de gestión de calidad; y aplicar métodos para la medición de los procesos, de tal forma que se muestre la capacidad para alcanzar los resultados planificados y se verifique que se cumplen los requisitos establecidos para las muestras y datos asociados.

La información acerca de la percepción que tienen los clientes, sobre los servicios y productos ofrecidos por el BioBanco VIH se obtiene a partir de: los cuestionarios de satisfacción que se envían a los investigadores una vez al año, la información de las reclamaciones hechas por los usuarios del BioBanco VIH y el seguimiento de los indicadores vinculados a procesos relacionados con los clientes. Una vez recopilada esta información se analizan los datos, se hacen comparativas con los resultados obtenidos en valoraciones anteriores y se identifican puntos débiles y oportunidades de mejora.

Otro proceso necesario para el seguimiento y medición es la realización de auditorías. Sus objetivos son: determinar si el sistema de gestión de calidad se encuentra implantado según las disposiciones recogidas en su documentación; detectar posibles no conformidades y establecer las acciones correctivas correspondientes para eliminar las causas que las provocaron; y determinar medidas preventivas y oportunidades de mejora que permitan mantener, mejorar y reforzar los niveles de calidad exigidos en las actividades de esta plataforma.

En el BioBanco VIH cada año se realizan, como mínimo, una auditoría interna y una externa. Las auditorías internas las lleva a cabo personal de esta plataforma, que debe cumplir los siguientes requisitos: tener conocimientos de la normativa legal que afecta a los biobancos, contar con más de 30 horas de formación en la Norma ISO 9001, haber asistido a más de dos auditorías y no tener relación con las actividades a auditar. Por su parte las auditorías externas las realiza la empresa certificadora Bureau Veritas. Además de estas dos

auditorías, se realizan otras cuando se producen cambios significativos en el sistema de gestión de la calidad, se sospecha o se tiene la certeza de que nivel de calidad está comprometido o si se debe verificar la implantación de acciones correctivas o preventivas. Durante las auditorías, se revisa la documentación del BioBanco VIH y se hace un seguimiento de las acciones planteadas como respuesta a las no conformidades de las auditorías anteriores, si las hubiera. También se lleva a cabo una supervisión directa de los procesos para comprobar que se realizan según lo indicado en la documentación del sistema. Tras las auditorías, el responsable de cada área auditada se asegura de que se lleven a cabo las correcciones necesarias para eliminar las no conformidades, si las hubiera, y sus causas.

En el BioBanco VIH también se establecen mecanismos para el seguimiento y medición de los procesos y productos. Estos mecanismos son los indicadores de la calidad, que son instrumentos de medición, basados en hechos y datos, que permiten determinar el cumplimiento de las especificaciones establecidas para una determinada actividad o producto. Algunos de los indicadores empleados en esta plataforma son: horas de formación del personal, evaluación de los proveedores, ocupación de los equipos de almacenamiento de muestras, muestras perdidas, no conformidades, cumplimiento de los objetivos de la calidad, muestras recibidas anualmente, pacientes participantes en el envío de material biológico, calidad de las muestras, periodo medio de cesión del material biológico y los datos asociados... Cada indicador se calcula con una periodicidad determinada y, si es posible, se evalúa su evolución a lo largo de los años. De este modo se obtiene una herramienta que aporta información de gran interés para la toma de decisiones.

3.3.4.2. Control de las no conformidades

En el BioBanco VIH se producen no conformidades o incumplimiento de requisitos durante su funcionamiento cotidiano, debido a incidencias derivadas de la recepción, la gestión, el procesamiento, el almacenamiento y la cesión de datos y muestras. Estas no conformidades también derivan de reclamaciones de clientes, servicios defectuosos de proveedores...

Para lograr un control eficiente de las no conformidades, todos los integrantes del BioBanco VIH participan activamente en su detección, tratamiento y prevención. También se mantiene un registro pormenorizado de las mismas en un archivo, habilitado para tal fin, que permite su análisis exhaustivo. De esta forma se establece un proceso que permite identificar, analizar, tratar y controlar los productos y servicios no conformes y prevenir su utilización o entrega no intencionada. Debido a ello cualquier producto o servicio que no alcance los niveles de calidad requeridos es convenientemente identificado, subsanado y/o eliminado, en caso de ser necesario. El personal del BioBanco VIH se deshace de las muestras y datos identificativos cuando no cumplen los criterios de inclusión o aceptación establecidos, cuando carecen de información clínica y epidemiológica asociada que sea trazable, y si se produce cualquier contingencia que pueda ocasionar una ruptura de la cadena de conservación que afecte a la validez científica del material biológico almacenado.

3.3.4.3. Acciones correctivas, preventivas y de mejora

Las acciones correctivas se originan por la reiteración, entidad, implicaciones o consecuencias de las no conformidades.

Las acciones preventivas son aquellas que permiten adelantarse a la aparición de cualquier tipo de anomalía. Para su detección se tienen en cuenta: los registros de no conformidades, de auditorías y de acciones correctivas, así como cualquier otra información que se determine pertinente en un momento dado.

Para el establecimiento de las acciones de mejora se analizan: indicadores de los procesos, registros de no conformidades, registros de acciones correctivas y preventivas, resultados del análisis de la satisfacción de los clientes, resultados de las auditorías u otra información que se considere oportuna.

Todo el personal del BioBanco VIH participa en la detección y puesta en marcha de las acciones correctivas, preventivas y de mejora; y como sucede en este caso también se lleva a cabo un registro de estas acciones en un archivo habilitado para tal fin.

Una vez definida cualquier acción correctiva, preventiva o de mejora adoptada en el BioBanco VIH, ésta se pone en conocimiento de todos aquellos trabajadores que tienen cualquier tipo de implicación en la misma.

3.3.4.4. Revisión del sistema por la Dirección

En el BioBanco VIH toda la información obtenida a partir del estudio y análisis de la documentación, los resultados de las auditorías, los cuestionarios de satisfacción de los investigadores, los indicadores, las no conformidades, las acciones correctivas, preventivas y de mejora, así como cualquier otra información que se pudiera considerar relevante; se incluye en el documento de revisión del sistema. Dicho documento es elaborado por la Dirección Científica con periodicidad anual y en él, tras evaluar toda la información mencionada anteriormente, se incluyen las oportunidades de mejora detectadas; así como las decisiones y acciones adoptadas para incrementar la eficacia del sistema de gestión de calidad y sus procesos, la mejora del producto en relación con los requisitos del cliente y las necesidades de recursos.

Una vez elaborada la revisión del sistema por la Dirección, se lleva a cabo una reunión interna en la que se comunican los resultados y decisiones adoptados.

3.3.4.5. Definición de los objetivos de la calidad

Los objetivos de la calidad del BioBanco VIH son definidos anualmente por la Dirección Científica y constituyen una herramienta muy útil para la mejora continua.

La definición de los objetivos de la calidad se lleva a cabo a partir del análisis de los requisitos de los usuarios y de la normativa vigente, de los resultados de la revisión del sistema y de los anteriores objetivos de la calidad; así como de cualquier otra información que pudiera considerarse relevante.

Los objetivos de la calidad del BioBanco VIH se someten a un seguimiento, análisis y actualización periódicos que permiten su adaptación a los nuevos requerimientos, actividades y necesidades de esta plataforma. En el caso de que

no se alcancen los resultados planificados se llevan a cabo las acciones correctivas y/o los ajustes pertinentes.

Los objetivos de la calidad se registran en un documento habilitado para tal fin y son conocidos por todo el personal de BioBanco VIH.

3.3.5. Procesos de apoyo

En los procesos de apoyo se incluyen las actividades que contribuyen a mejorar la eficiencia del funcionamiento del BioBanco VIH, entre las que cabe destacar: la estandarización de técnicas y las tareas de difusión e internacionalización.

3.3.5.1. Estandarización de técnicas

La estandarización de las técnicas permite optimizar la calidad y homogeneizar las muestras almacenadas. Para la implementación de nuevas técnicas se cuenta con el apoyo de personal experto del Laboratorio de Inmunobiología Molecular.

Estandarización del procesamiento y criopreservación de CMSP

La estandarización de la obtención y criopreservación de CMSP se realizó en sangre procedente de *buffy coat* de 20 donantes sanos, procedentes del centro de transfusiones de la Comunidad de Madrid. El recuento de las CMSP se llevó a cabo siguiendo los protocolos previamente descritos en el apartado 3.3.2.3.

Para estandarizar la obtención de CMSP se estudió la variación del número de células vivas, aplicando el gradiente de densidad con Ficoll a: sangre sin diluir, sangre diluida en igual volumen de PBS y sangre a la se sustituyó el plasma por PBS.

Para estandarizar la criopreservación de CMSP se evaluó la variación del porcentaje de células vivas congeladas durante tres meses, a -180°C en nitrógeno líquido, y posteriormente descongeladas (rendimiento %), modificando tres parámetros: la concentración de células por vial, la concentración de DMSO y el método de adición del medio de congelación. Para estudiar el rendimiento con la concentración de células se congelaron viales con 10, 20, 30, 40 y 50 millones de CMSP. En referencia a la concentración de DMSO,

se hicieron pruebas con concentraciones del 5%, 7,5% y 10%. Finalmente, con relación al método de adición del medio de congelación, se realizaron pruebas resuspendiendo el *pellet* celular en 1 ml de SFB con un 7,5% de DMSO (a) y con *pellet* resuspendido en 0,5 ml de SFB al que posteriormente se añadió 0,5 ml de SFB con un 15% de DMSO, para obtener una concentración final del 7,5% (b).

El análisis estadístico realizado sobre los resultados incluyó el cálculo de la media, la desviación estándar y los valores de “p”, utilizando el test paramétrico *T de Student* de medidas repetidas. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 18.0 (SPSS Inc., USA). Se consideraron como estadísticamente significativos aquellos resultados con una $p < 0,05$.

Estandarización del procedimiento de inmortalización de células B

Para estandarizar la inmortalización de células B se llevaron a cabo dos protocolos diferentes.

Para el protocolo 1 se utilizaron virus Epstein Barr (EBV) aislados por tres personas diferentes, a partir de células de linfoma de Burkitt (B-95-6). En este protocolo se infectaron CMSP con los distintos virus y se cultivaron. Para ello se sembraron entre 150 y 200 millones de CMSP en placas petri con 8 ml de medio completo (RPMI-1640 con 10% de SFB + coctel de antibióticos (50 µg/ml ampicilina, 50 µg/ml cloxaciclina y 16 µg/ml gentamicina) (Invitrogen, Argentina) + 20 mM L-Glutamina (Cabrex, USA)), se añadió 1 ml de EBV y 0,018 µl de ciclosporina (Novartis, Spain) concentrada a 1 µg/ml y se dejó el cultivo una semana en el incubador (Eppendorf, USA) a 37°C con 5% de CO₂. Durante 3-4 semanas se procedió al cambio del medio de cultivo hasta que se empezaron a observar clones, lo cual era indicativo de la obtención de una línea celular. Para expandir la línea celular, se cultivó los linfoblastos transformados con 10-15 ml de medio completo, en botellas de 75 cm², en el incubador a 37°C con 5% de CO₂. Posteriormente se criopreservaron viales de 15-20 millones en medio de congelación (SFB + 7,5 % DMSO a 4°C).

Para el protocolo 2 se utilizó EBV de la casa comercial *Advanced Biotechnologies Inc.*, USA (Ref 10-120-000) y CMSP obtenidas de *buffy coat*, de muestras de donantes congeladas y de muestras de pacientes VIH congeladas. Se infectaron

las CMSP con el virus y se cultivaron. Para ello se sembró, en una placa de cultivo de 24 pocillos, dos pocillos con 5 millones de linfocitos, procedentes de CMSP, con 1 ml de medio completo (RPMI-1640 con 10% de SFB + coctel de antibióticos (5 ml de penicilina-estreptomicina) (Gibco, USA) + 20 mM L-Glutamina + 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid (HEPES) (Lonza, Belgium)). A continuación, se añadió a cada pocillo, 0,5 ml del EBV y 100 µl de ciclosporina, diluida a 1:50, y se dejó en cultivo 12 días en el incubador a 37°C con 5% de CO₂. Posteriormente se añadió 1 ml de medio completo atemperado a cada pocillo y se resuspendió. Posteriormente se llevaron a cabo diferentes pases celulares para obtener un mayor número de células. Por último se congelaron las células obtenidas, en viales de 10 a 15 millones, en 1 ml de medio de congelación (SFB + 7,5 % DMSO a 4°C).

Para que los resultados de la estandarización de la inmortalización de células B fueran fiables se llevaron a cabo 35 pruebas de inmortalización con el protocolo 1 y 30 pruebas con el 2. A continuación se calculó, para cada protocolo, el porcentaje de inmortalizaciones logradas, con respecto al número total de pruebas. Por último se comparó los resultados de ambos protocolos.

3.3.5.2. Visibilidad

Con la finalidad de dar la máxima visibilidad al BioBanco VIH, en el mes de enero se establece un plan de medios en el que se definen las tareas de difusión que se van a llevar a cabo a lo largo del año. Entre estas tareas de difusión cabe destacar la asistencia a reuniones, jornadas y congresos; la publicación de boletines informativos, artículos científicos y artículos divulgativos; la información inscrita en el Registro Nacional de Biobancos; las publicaciones derivadas de los proyectos para los que se cede material del BioBanco VIH...

3.3.5.3. Internacionalización

Actualmente existe un elevado número de biobancos en hospitales y centros de investigación, que rara vez se encuentran conectados entre sí. Cada uno de ellos ha desarrollado sus propias herramientas para recopilar y almacenar los materiales biológicos y la información asociada a las muestras. Para optimizar y

armonizar el funcionamiento de estas plataformas y los productos y servicios que ofrecen es necesario establecer redes cooperativas a nivel internacional. Estas redes están encaminadas a la definición de estándares comunes de actuación destinados a favorecer las colaboraciones internacionales, entre biobancos y entre grupos de investigación, y a evitar la duplicidad de esfuerzos.

Por otra parte, para lograr una mayor contribución al avance de la ciencia en el tratamiento de diversas patologías y en el desarrollo de nuevas herramientas, es fundamental el trabajo conjunto de distintas plataformas y grupos de investigación.

Por estos motivos, el personal del BioBanco VIH se mantiene al día de la creación y evolución de los grupos cooperativos y organismos internacionales, relacionados con los biobancos, y lleva a cabo una selección de los más interesantes y competitivos para, posteriormente, integrarse en ellos y participar activamente en sus grupos de trabajo, foros y proyectos.

4. Resultados

4. Resultados

Los resultados se agrupan en: las herramientas y estándares de actuación diseñados e implementados para la adaptación del BioBanco VIH a los requisitos necesarios para su puesta en marcha y funcionamiento; las medidas desarrolladas para garantizar la calidad y trazabilidad de las muestras y datos asociados, y su efecto sobre los servicios ofrecidos por esta plataforma; la contribución de este BioBanco al desarrollo de una investigación de alto nivel en el estudio de la infección por el VIH/sida; y las repercusiones de la implantación de un método de gestión eficaz, basado en el Norma ISO 9001.

4.1. Adaptación a los requisitos necesarios para la puesta en marcha y el funcionamiento del BioBanco VIH

Las características especiales del material y los datos almacenados en los biobancos hacen necesario que estas plataformas cumplan una serie de requerimientos (apartado 1.3 de la introducción) que permitan garantizar el equilibrio entre la libertad de investigación y los derechos de los sujetos participantes en los estudios.

4.1.1. Autodeterminación de los donantes y confidencialidad de sus datos personales

Se elaboraron 12 modelos de consentimiento y asentimiento informado para el BioBanco VIH, adaptados a las necesidades y características de las cohortes CoRIS, Progresores rápidos, LTNP-RIS, EC-RIS, PHI-RIS y CoRISpe y del estudio GESIDA 3603b. También se diseñó una base de datos para el registro de la información asociada al material biológico, que cumple con los requerimientos para garantizar el respeto a la autodeterminación de los donantes y la confidencialidad de sus datos personales.

Los consentimientos y asentimientos informados del BioBanco VIH (documento 7 del anexo 1) se elaboraron conforme a las exigencias de la normativa vigente en la materia [3, 14, 18, 19] y fueron aprobados por el CEIC del HGUGM. Estos

consentimientos y asentimientos incluyen una cláusula en la que se informa a los donantes de su derecho a revocar el consentimiento total o parcialmente y a solicitar la destrucción o anonimización de sus muestras, así como del modo a proceder para poder ejercitarlo. No obstante, este derecho de revocación queda limitado al material biológico que no se haya incorporado a proyectos de investigación ya iniciados, con el fin de lograr un equilibrio entre el derecho de autodeterminación del donante y el avance de la ciencia y la medicina.

Para salvaguardar la identidad de los donantes y garantizar su anonimato los consentimientos y asentimientos, almacenados en el BioBanco VIH en formato electrónico, están protegidos con clave de lectura y las muestras recibidas son sometidas a un proceso de codificación que impide, al personal investigador que accede al material almacenado, conocer la identidad de los participantes en el depósito de las muestras y datos.

En el fichero en el que se almacena la información asociada al material biológico se puso en marcha un control de accesos mediante códigos de usuario y claves personales, así como con un mecanismo que permite comprobar si se producen inferencias no permitidas en la base de datos.

Además de en el fichero informático, en el BioBanco VIH también se almacena información personal de los donantes en soporte físico (consentimientos y asentimientos informados, hojas de recogidas de información...). Estos datos están protegidos mediante control de accesos, de forma que sólo puede consultarlos el personal autorizado. Dicho control se lleva a cabo a través de claves de acceso a las instalaciones en las que se almacena la información o mediante candados o llaves.

Antes de la entrada en vigor del Real Decreto 1716/2011, los consentimientos y asentimientos informados de los donantes del BioBanco VIH se recopilaban en los centros asistenciales que reclutaban a los pacientes y, una vez al año, se llevaba a cabo una auditoría en el 10% de los hospitales para comprobar el cumplimiento de este requisito. Tras la entrada en vigor de esta normativa el personal facultativo de los centros participantes en el depósito guarda los

documentos originales en la historia clínica del donante y envía una copia al BioBanco VIH o al promotor del ensayo clínico correspondiente.

Las auditorías realizadas en los hospitales y centros asistenciales, antes del 2 de junio de 2012 (fecha de entrada en vigor del Real Decreto 1716/2011), pusieron de manifiesto que el personal clínico responsable de reclutar a los donantes llevaba a cabo correctamente el proceso de consentimiento informado.

En lo que se refiere al BioBanco VIH, a 30 de junio de 2013 se habían recopilado los consentimientos y asentimientos informados de 3.133 donantes. La imposibilidad de conseguir los consentimientos y asentimientos informados de algunos donantes hizo necesaria la anonimización de 186 muestras de 90 pacientes, que únicamente se emplearán para estudios internos y controles de calidad de esta plataforma. Además, por petición expresa de uno de los donantes, en ejercicio de su derecho a revocar el consentimiento informado, se destruyeron todas las muestras almacenadas en el BioBanco VIH procedentes de este paciente.

4.1.2. Justificación del interés biomédico del BioBanco VIH e inscripción en los registros correspondientes

Para cumplir el Real Decreto 1716/2011 se solicitó la concesión para la constitución y funcionamiento del BioBanco VIH. Con este objetivo se elaboraron y presentaron, en el registro de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid, la solicitud de concesión debidamente cumplimentada, el reglamento de funcionamiento interno del BioBanco VIH y de los comités externos, el plan estratégico de funcionamiento para los cinco primeros años, el modelo de repercusión de costes, el documento acreditativo de la inscripción del fichero de datos en la agencia correspondiente, la memoria descriptiva del BioBanco VIH, el plan de gestión de calidad, el plan de bioseguridad y la documentación acreditativa de la inscripción de las colecciones de este BioBanco en el Instituto de Salud Carlos III. En estos documentos se justifica el interés biomédico del BioBanco VIH y se define su misión, las muestras y datos almacenados en él, sus infraestructuras y medios y su sistemática de

funcionamiento. El BioBanco VIH está inscrito en el Registro Nacional de Biobancos y cuenta con la concesión para su constitución y funcionamiento.

Además, la base de datos en la que se almacena la información asociada a las muestras se registró en la Agencia de Protección de Datos de la Comunidad de Madrid con el código 2111880003.

4.1.3. Organización del BioBanco VIH conforme a lo establecido en la legislación vigente

El BioBanco VIH se organiza según la estructura planteada en la figura 5.

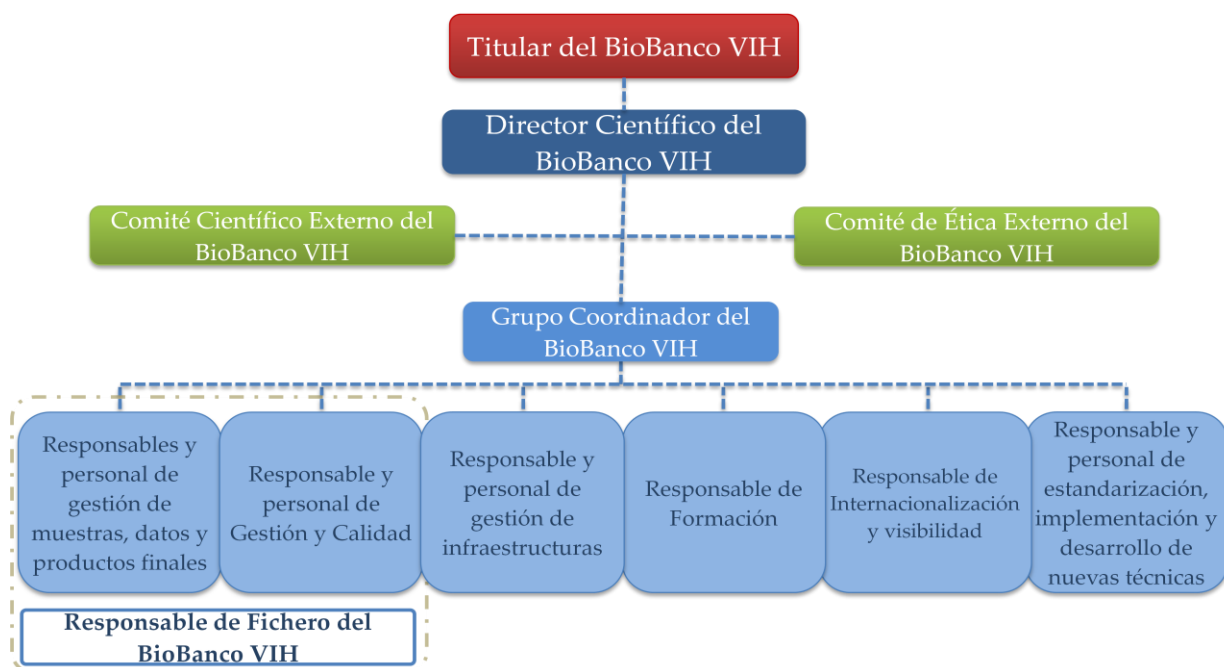


Figura 5: Organigrama del BioBanco VIH

La cualificación y experiencia de la Directora Científica del BioBanco VIH, tanto en el campo de la biomedicina como en el de la gestión de recursos humanos y económicos, contribuyó al éxito de la puesta en marcha de esta plataforma y de su adaptación a los cambios continuos del entorno científico, legal y económico, así como al cumplimiento de los objetivos propuestos, tanto a corto como a largo plazo. En la tabla 7 se puede observar un resumen de los objetivos propuestos desde la creación del BioBanco VIH.

Importancia en la investigación de un biobanco especializado en muestras de pacientes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)

	Objetivos propuestos	Resultados
Años 2004-2007	Crear un archivo biológico de muestras y datos para la investigación en VIH/sida	Objetivo cumplido
	Garantizar el circuito de muestras desde los hospitales a los investigadores	Objetivo cumplido
	Definir y documentar los procedimientos de trabajo del BioBanco VIH conforme a la normativa vigente	Objetivo cumplido
	Establecer una sistemática de gestión de muestras y datos que garantice su viabilidad	Objetivo cumplido
	Documentar todas las actividades conforme a la Norma UNE-EN ISO 9001	Objetivo cumplido
	Coordinar, con organizaciones similares, en el ámbito de la Unión Europea o a nivel internacional, procedimientos de actuación en materia de biobancos	Objetivo cumplido
Año 2008	Incrementar el número de pacientes participantes en la cesión de muestras al BioBanco VIH	Objetivo cumplido. En 2008 el número de muestras enviadas se incrementó un 64% con respecto al 2007
	Incrementar el número de acuerdos de depósito con nuevas cohortes	Objetivo cumplido. En 2008 se firmaron acuerdos de depósito con 4 cohortes, estudios y ensayos clínicos nuevos
	Disminuir el tiempo de procesamiento de muestras	Objetivo no cumplido. Por el momento no se puede reducir el tiempo de procesamiento de las muestras sin que su calidad se vea afectada
Año 2009	Almacenar en el BioBanco VIH muestras procedentes de pacientes integrados en CoRISpe	Objetivo cumplido
	Mejorar la formación del personal del BioBanco VIH	Objetivo cumplido. Cada trabajador recibió formación interna y, al menos, un curso de formación externa
Año 2010	Recompensar a los hospitales que participan más activamente en el envío de muestras al BioBanco VIH	Objetivo cumplido. Se crearon e implantaron las política de autorías del BioBanco VIH
	Optimizar y estandarizar la congelación de células utilizando la rampa de bajada de temperatura	Objetivo cumplido
	Incrementar la cesión de muestras del BioBanco VIH a proyectos de investigación relacionados con la infección por el VIH/sida	Objetivo cumplido. En el año 2010 el número de muestras cedidas a proyectos de investigación se incrementó un 27% con relación al año anterior
	Reducir el periodo de tramitación de las solicitudes de cesión de muestras	Objetivo cumplido. Se logra reducir el tiempo medio de tramitación de las solicitudes de cesión en 20 días
Año 2011	Publicar un artículo científico sobre el BioBanco de muestras del estudio FIPSE TOH-VIH	Objetivo no cumplido. El coordinador del estudio no lo consideró oportuno
	Publicar un artículo científico sobre la estandarización del procesamiento y la criopreservación de CMSP	Objetivo no cumplido. Los resultados obtenidos, aunque válidos para la estandarización de protocolos, no se consideraron suficientes para escribir un artículo a nivel internacional
	Adquirir una base de datos online, para el registrar la información asociada a las muestras del BioBanco VIH	Objetivo cumplido
	Incorporar muestras de cohortes, estudios o ensayos clínicos nuevos al BioBanco VIH	Objetivo cumplido. Se firmó el acuerdo de depósito con el ensayo clínico GESIDA 6710
	Participación en redes y proyectos internacionales	Objetivo cumplido. El BioBanco VIH entró a formar parte del BBMRI y el BRIF (apartado 4.4.4 de resultados)

	Objetivos propuestos	Resultados
Año 2012	Implementar la base de datos NorayBanks en el funcionamiento del BioBanco VIH	Objetivo cumplido
	Estandarizar el procedimiento de immortalización de células B	Objetivo cumplido
	Implementar la obtención de aislados virales e incluir distintos subtipos de virus en el repositorio	Objetivo cumplido
	Adaptar las actividades y el funcionamiento del BioBanco VIH a los requisitos del Real Decreto 1716/2011	Objetivo cumplido

Tabla 7: Objetivos propuestos desde la creación del BioBanco VIH y resultados

La Responsable de Fichero cuenta con una dilatada experiencia en la gestión y el desarrollo de bases de datos, lo que contribuyó a lograr un equilibrio entre el cumplimiento de los requerimientos normativos aplicables a estas herramientas y el diseño de una base de datos adaptada a la sistemática de trabajo del BioBanco VIH y a los requisitos de los investigadores. De este modo se logra salvaguardar la confidencialidad de la información personal de los donantes y poner a disposición del personal científico una herramienta eficaz para el desarrollo de sus investigaciones.

El Comité Científico Externo del BioBanco VIH está formado por un grupo multidisciplinar integrado por 9 expertos independientes, cuyas actividades e intereses son ajenos a este banco de material biológico y datos asociados, con la finalidad de asegurar su imparcialidad en la evaluación de las solicitudes de cesión de muestras enviadas a esta plataforma.

Además, este BioBanco está adscrito al CEIC del HGUGM, que es el que hace las funciones del CEIC Externo del BioBanco VIH. Este comité está integrado por un grupo de 21 expertos, entre los que hay personal de varios departamentos del hospital, un jurista y un psicólogo.

Todos los miembros de los comités externos de este BioBanco firmaron una carta de aceptación (documento 8 del anexo 1) en la que se comprometen a actuar según lo dispuesto en los reglamentos internos de funcionamiento establecidos para estos organismos. La ausencia de intereses personales y la elevada cualificación de los miembros de los comités externos del BioBanco VIH

son una garantía para que la evaluación de las solicitudes de cesión de muestras y datos se realice correctamente. De este modo se asegura que el material disponible en este BioBanco se emplea en proyectos de excelencia, evitando la utilización inadecuada de estos recursos tan valiosos, a la vez que se promueve el avance del conocimiento en la infección por el VIH/sida. La experiencia y los conocimientos de los integrantes de estos comités también contribuyeron a la puesta a punto y la optimización del BioBanco VIH debido a su participación como asesores de la Dirección Científica de esta plataforma.

4.1.4. Establecimiento de requisitos definidos para el depósito y la cesión de muestras y datos

Se elaboraron acuerdos de depósito firmados por la Dirección Científica y los coordinadores de cada una de las cohortes, estudios y ensayos clínicos participantes en esta plataforma (documento 2 del anexo 1). En dichos acuerdos se definen: los servicios, departamentos o centros sanitarios participantes en el depósito de muestras; el número de pacientes de los que se deposita material biológico; las directrices para la obtención y el almacenamiento de los consentimientos y/o asentimientos informados; la sistemática a seguir para la identificación del paciente y sus muestras; el material biológico a almacenar; el calendario de extracción y recogida de muestras; las actuaciones a llevar a cabo en caso de contingencia; y las condiciones en las que se realiza la cesión del material depositado. Con la aplicación y cumplimiento de estos acuerdos de depósito se garantiza que el material biológico que llega a las instalaciones del BioBanco VIH cuenta con los requisitos necesarios para salvaguardar el derecho de autodeterminación y la protección de los datos de carácter personal de los donantes y para preservar la trazabilidad, calidad y homogeneidad de las muestras; a la vez que se logra una mayor eficiencia en el trabajo diario de esta plataforma debido a la optimización y protocolización de la sistemática a seguir para el depósito del material biológico.

El éxito de la aplicación de estas medidas se pone de manifiesto en la adecuación de las muestras recibidas en el BioBanco VIH a los requisitos

establecidos y, como puede observarse en la tabla 8, en el escaso número de incidencias derivadas del depósito del material biológico.

	Número de incidencias derivadas del depósito de material biológico	Incidencias totales	% de incidencias derivadas del depósito del material biológico respecto del total
Año 2008	13	62	20,97%
Año 2009	11	51	21,57%
Año 2010	11	48	22,92%
Año 2011	12	59	20,34%
Año 2012	13	89	14,61%

Tabla 8: Número y porcentaje de incidencias derivadas del depósito de material biológico por año

Otra consecuencia del establecimiento de este tipo de acuerdos es que debido a ellos se logra una transparencia mayor de las actividades y el funcionamiento de esta plataforma, lo cual aumenta la confianza del personal asistencial e investigador y se traduce en la incorporación de muestras de nuevas cohortes, estudios y ensayos clínicos en el BioBanco VIH. Como puede observarse en la tabla 9, durante el 2012 se establecieron dos nuevas colaboraciones para el depósito de material biológico en esta plataforma.

Cohortes, estudios y ensayos clínicos	Fecha de la firma del acuerdo de depósito
CoRIS	03/06/2004
LTNP-RIS	03/06/2004
Ensayos clínicos PENTA	16/02/2005
Estudio FIPSE TOH-VIH	24/01/2008
Progresores rápidos	07/02/2008
PHI-RIS	07/02/2008
Ensayos clínicos RISVAC	27/11/2008
CoRISpe	21/04/2009
Ensayo clínico GESIDA 6710	01/02/2011
Estudio GESIDA 3603b	05/03/2012
EC-RIS	17/07/2012

Tabla 9: Fecha de la firma del acuerdo de depósito de las distintas cohortes, estudios y ensayos clínicos, con la Dirección Científica del BioBanco VIH

Se definió un protocolo de acceso a los datos y muestras del BioBanco VIH (apartado 3.3.2.5 de materiales y métodos), que establece que la cesión de material de esta plataforma siempre se llevará a cabo previo informe favorable del CEIC del centro donde se realiza el proyecto. Además, los datos que se ceden están codificados y se entregan a los investigadores de manera anónima, para que no reciban información alguna, sobre los donantes, que permita su identificación.

La definición e implementación del protocolo de cesión de muestras desarrollado en este BioBanco permite el cumplimiento de los requisitos establecidos en la normativa vigente y contribuye a aumentar su profesionalización y a mejorar el seguimiento de los proyectos llevados a cabo con material cedido, a la vez que asegura la trazabilidad de las muestras donadas. Hasta el 30 de junio de 2013 se firmaron 42 acuerdos de cesión y únicamente se detectaron tres casos en los que el investigador no respetó las condiciones establecidas en dichos acuerdos.

4.1.5. Desarrollo de las actividades del BioBanco VIH en condiciones de bioseguridad

Se elaboró un plan de bioseguridad que recoge todas las indicaciones para el tratamiento de las muestras y datos almacenados, en las condiciones de bioseguridad necesarias (apartado 3.3.3.1 de materiales y métodos). Este documento pone a disposición de la plantilla del BioBanco VIH una guía de actuación en caso de accidente y presenta una serie de patrones de comportamiento encaminados a lograr actitudes y conductas que disminuyan el riesgo de contraer enfermedades en el medio laboral. Además incluye las acciones, herramientas y protocolos necesarios para gestionar las muestras almacenadas y la información asociada, garantizando así su perfecta trazabilidad.

El plan de bioseguridad elaborado e implantado en el BioBanco VIH es conocido por todo el personal de esta plataforma, está disponible para todo aquel que necesite consultarlo y demostró ser eficaz en la prevención y el tratamiento de incidencias relacionadas, tanto con la trazabilidad de las

muestras y datos, como con los riesgos físicos, químicos y biológicos a los que están sometidas las personas que trabajan en este banco de material biológico.

La eficacia de las medidas de bioseguridad implantadas en el BioBanco VIH se hace patente en el escaso número de incidencias producidas, susceptibles de afectar a la integridad del personal de esta plataforma o a la trazabilidad de las muestras y datos almacenados. Como puede observarse en la tabla 10, hasta el 30 de junio de 2013 únicamente se produjeron 3 incidencias relacionadas con las condiciones de bioseguridad de este BioBanco y en todos los casos el seguimiento de las disposiciones del plan de bioseguridad permitió su tratamiento de forma rápida y eficaz, no produciéndose, en ninguno de los casos, consecuencias importantes sobre los trabajadores ni sobre las muestras.

Incidencias relacionadas con la seguridad del personal y la trazabilidad de las muestras	Tratamiento de las incidencias
Se cae una bala de CO ₂ de un congelador de -80°C y golpea a un trabajador en el brazo	El trabajador es tratado de forma inmediata en el Servicio de Urgencias del HGUGM. No se producen consecuencias sobre la salud del personal afectado
Al abrir el grifo del fregadero, el agua rebota en un tubo con un resto de sangre y salpica en la cara a uno de los responsables de gestión de muestras	El trabajador es tratado inmediatamente en el Servicio de Urgencias del HGUGM. No se producen consecuencias sobre la salud del personal afectado
Durante las consolidaciones de datos con los hospitales surgen 15 incidencias relacionadas con la trazabilidad de las muestras	Se revisan los volantes y el fichero de datos y se coteja esta información con la existente en los hospitales. En todos los casos se logra establecer correctamente la trazabilidad de las muestras

Tabla 10: Incidencias ocurridas en el BioBanco VIH relacionadas con la seguridad del personal y la trazabilidad de las muestras y estrategias adoptadas para su tratamiento

4.1.6. Gratuidad de las muestras cedidas versus sostenibilidad económica del BioBanco VIH

Aunque uno de los requerimientos legales establecidos para los bancos de material biológico es que la donación de las muestras debe ser gratuita, sí se permite repercutir los costes derivados del procesamiento, registro, gestión, almacenamiento y cesión del material biológico. Para definir esta cuantía se elaboró un modelo de repercusión de costes para el BioBanco VIH en el que se detallan los gastos derivados del tratamiento del material biológico y se

especifica el importe a cobrar a los investigadores, dependiendo de las muestras a ceder (documento 4 del anexo 1).

En la tabla 11 se muestra un promedio del coste resultante del tratamiento del material biológico y del importe a cobrar a los investigadores a los que se ceda muestras, dependiendo de si están o no integrados en la Red RIS. En el coste promedio de tratamiento por alícuota se incluyen los gastos derivados de su recepción, procesamiento, almacenamiento y gestión.

Coste promedio de tratamiento/alícuota	Importe a cobrar por alícuota a investigadores de la Red RIS	Importe a cobrar por alícuota a investigadores no pertenecientes a la Red RIS
73,40 €	15,91 €	39,05 €

Tabla 11: Coste promedio de tratamiento de muestras del BioBanco VIH e importe a cobrar a los investigadores

La aplicación de estas tarifas se está comenzando a poner en marcha, ya que se valora como un complemento factible a la financiación pública que, llegado el caso, podría servir de ayuda como plan de contingencia para asegurar la sostenibilidad de esta plataforma.

Hasta la fecha esta sistemática de actuación se aplicó a la recogida, almacenamiento y gestión de algunas muestras de los ensayos clínicos PENTA 11, 16 y 18 y RISVAC.

Para los ensayos clínicos PENTA 11, 16 y 18 se procesaron 179 muestras del HGUGM y se obtuvieron 221 viales de plasma y 200 viales de CMSP. También se recogieron 194 viales de plasma y 14 de CMSP para estudios fisiológicos, procedentes de tres centros (el hospital Miguel Servet de Zaragoza, el hospital Sant Joan de Déu de Barcelona y el hospital la Fe de Valencia). Se cobró 762,81 € en concepto de gestión de material biológico. El importe de estas muestras no alcanza los 39,05 € por alícuota establecidos como tarifa a cobrar a investigadores no pertenecientes a la Red RIS, ya que en este caso el BioBanco VIH no repercutió los costes de tratamiento del material biológico sino únicamente los de la centralización de todas las muestras, que posteriormente

se enviarán a *Etablissement français du sang - Rhone -Alpes (EFS Rhone-Alpes)*, en Francia.

Para los ensayos clínicos RISVAC se repercutió el coste de procesamiento de tres muestras de sangre para la extracción de CMSP para estudios fisiológicos, que posteriormente se criopreservaron en nitrógeno líquido hasta su envío a *Laboratory of Cellular Immunology and AIDS Immunopathology* (Lausanne) en Suiza. En este caso si se repercutió el coste completo de procesamiento por alícuota establecido en la tabla 11 y se cobró un total 117,15 €.

Este modelo de repercusión de costes se empezará a aplicar de forma generalizada a la cesión de muestras del BioBanco VIH, para proyectos de investigación públicos, a partir del año 2014. Para su establecimiento se informará a los investigadores de cuál es el precio por muestra y se les indicará que este coste lo pueden incluir cuando soliciten un proyecto de investigación, haciéndoles saber que esta medida es necesaria para la sostenibilidad del BioBanco VIH.

Las herramientas y estándares de actuación diseñados e implementados para la adaptación del BioBanco VIH a los requisitos necesarios para su puesta en marcha y funcionamiento están perfectamente integradas en su sistemática de trabajo, se encuentran documentadas en los procedimientos e instrucciones correspondientes y son conocidas por todo el personal. De este modo el BioBanco VIH logra obtener un equilibrio entre el cumplimiento de los requisitos establecidos para este tipo de organismos y la eficacia en el desempeño de sus funciones y la consecución de sus objetivos.

4.2. Definición de una sistemática de trabajo que garantice la calidad y trazabilidad de las muestras y datos asociados

Para garantizar la calidad de los productos ofrecidos por el BioBanco VIH se llevan a cabo una serie de medidas dirigidas a optimizar los procesos de tratamiento del material biológico y su información asociada; y a verificar que los productos finales cumplen con los estándares de calidad y los requisitos establecidos. Entre estas medidas cabe destacar la estandarización de técnicas

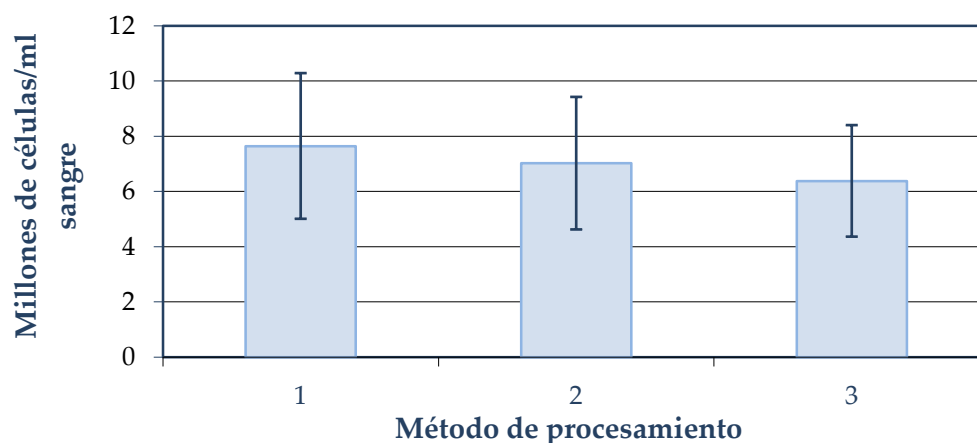
de procesamiento de material biológico y los controles de la calidad de las muestras y de la trazabilidad de sus datos asociados.

4.2.1. Técnicas estandarizadas para el procesamiento de muestras

Se estandarizó el procedimiento de obtención y criopreservación de CMSP para estudios fisiológico y el de inmortalización de células B.

Estandarización del procedimiento de procesamiento y criopreservación de CMSP

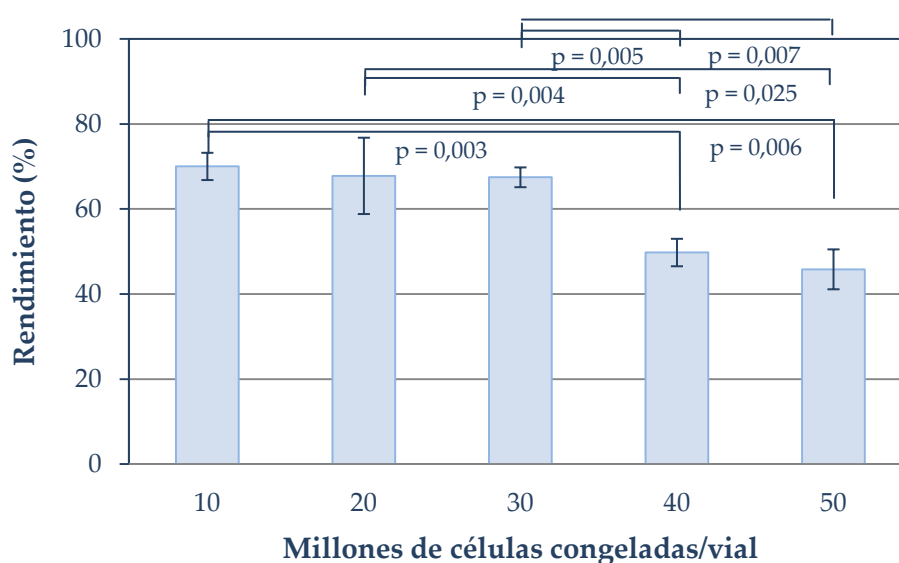
Los resultados de la estandarización de la obtención de CMSP se representan en la gráfica 1, en la que se muestra el número de células (10^6) obtenido, por ml de sangre procesada, para cada condición: 1. se realiza todo el proceso a partir sangre total, 2. se realiza todo el proceso a partir de sangre diluida 1:1 con PBS y 3. se realiza el proceso con sangre a la que se le sustituye el plasma por PBS.



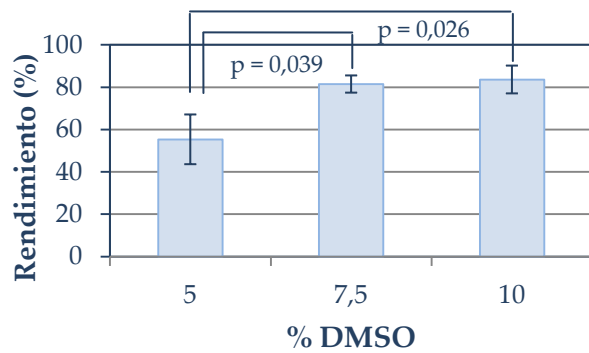
*Gráfica 1: Millones de células/ ml de sangre obtenidos empleando tres técnicas de procesamiento
(En esta gráfica se representa la media \pm el error estándar de 19 observaciones independientes)*

No se observaron diferencias significativas entre los tres métodos, por lo que se seleccionó el método 1 ya que es el más sencillo, y además permite obtener plasma sin diluir.

Los resultados de la estandarización de la criopreservación de CMSP se muestran en las gráficas 2, 3 y 4, en las que se representa el rendimiento celular obtenido variando los millones de células congeladas por vial (10, 20, 30, 40 y 50 millones), el porcentaje de DMSO (5%, 7,5% y 10%) y el método de adición del medio de congelación, respectivamente. Con relación al método de adición del medio de congelación las dos variantes son: a. se resuspende el *pellet* celular en 1 ml de suero con un 7,5% de DMSO y b. se resuspende el *pellet* celular en 0,5 ml de suero al que posteriormente se añaden 0,5 ml de suero con un 15% de DMSO, para obtener una concentración final del 7,5% (gráfica 4).

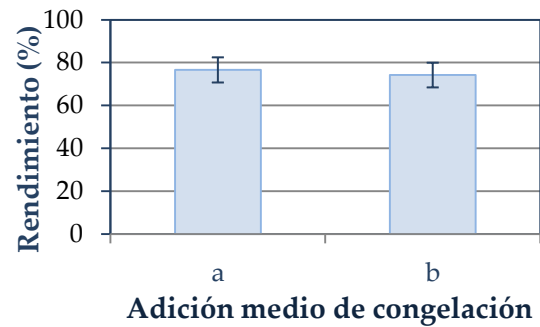


Gráfica 2: Rendimiento de la congelación de CMSP con diferente concentración de células
(En esta gráfica se representa la media \pm el error estándar de 15 observaciones independientes)



Gráfica 3: Rendimiento de la congelación de CMSP con diferente concentración de DMSO

(En esta gráfica se representa la media \pm el error estándar de 15 observaciones independientes)



Gráfica 4: Rendimiento de la congelación de CMSP con diferente modo de adición del medio de congelación

(En esta gráfica se representa la media \pm el error estándar de 15 observaciones independientes)

Los resultados indican que: se deben congelar entre 10 y 30 millones de CMSP por vial para obtener un mejor rendimiento en el proceso de congelación (gráfica 2), las células se deben criopreservar en concentraciones entre el 7,5% y el 10% de DMSO (gráfica 3), y la adición del medio de congelación puede realizarse empleando uno u otro método ya que se obtuvo el mismo rendimiento (gráfica 4).

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos se estableció que la criopreservación de CMSP en el BioBanco VIH se realizara utilizando una concentración de DMSO del 7,5%, debido a que el DMSO es tóxico para las células y a menor concentración disminuye la toxicidad; congelando de 10 a 30 millones de células por alícuota; y realizando el proceso con *pellet* resuspendido en 1 ml de SFT con un 7,5% de DMSO, ya que este método de adición del medio de congelación es más sencillo y rápido.

Estandarización del procedimiento de inmortalización de células B

Los resultados obtenidos de la estandarización de la inmortalización de células B se muestran en las tablas 12 y 13.

Virus	Muestras totales empleadas	Muestras inmortalizadas	% de muestras inmortalizadas
1	19	0	0,00%
2	13	8	61,53%
3	3	2	66,66%

Tabla 12: Resultados de la inmortalización de células B usando el protocolo 1

En el protocolo 1 se utilizó EBV, procedente de células de linfoma de Burkitt (B-95-6), aislado por tres personas diferentes (virus 1, virus 2 y virus 3). Como se observa en la tabla 12 el virus 1 no inmortalizó en ninguno de los casos, por lo tanto se descartó. Partiendo de los virus 2 y 3 se logró inmortalizar células B en más de la mitad de los casos, sin embargo, los resultados obtenidos empleando el protocolo 1, no son lo suficientemente satisfactorios para la estandarización de esta técnica, por lo que se hicieron pruebas empleando el protocolo 2.

Procedencias de las muestras	Muestras totales empleadas	Muestras inmortalizadas	% de muestras inmortalizadas
Buffy	15	13	86,67%
Muestras congeladas de donantes sanos	13	10	76,92%
Muestras congeladas de pacientes	2	2	100,00%

Tabla 13: Resultados de la inmortalización de células B usando el protocolo 2

En el protocolo 2 se utilizó EBV de la casa comercial *Advanced Biotechnologies Inc.* (Ref 10-120-000) y CMSP obtenidas de *buffy coat*, de muestras congeladas de donantes sanos y de muestras congeladas de pacientes VIH. Como puede observarse en la tabla 13 los resultados indican un alto porcentaje de células inmortalizadas, siendo significativamente mayor que el obtenido con el protocolo 1. En el BioBanco VIH se seleccionó este protocolo para la inmortalización de células B (apartado 3.3.5.1 de materiales y métodos), que se utilizará para inmortalizar las células B que los investigadores consideren de alto valor, tras ser previamente aprobado por el CEIC del BioBanco VIH.

4.2.2. Resultados de los controles de calidad de las muestras

En el BioBanco VIH se realizan dos tipos de controles de calidad, los controles internos y los controles externos.

Los controles internos se llevan a cabo por personal de esta plataforma y se centran en evaluar el rendimiento de la congelación del ADN y las CMSP.

Para evaluar el rendimiento de la congelación/descongelación del ADN y las CMSP, de los pacientes VIH+, cada seis meses se sacan de los equipos de frío varios viales de material genético y CMSP a viabilidad y en ellos que se calcula, respectivamente, el porcentaje de ADN y la viabilidad de las CMSP tras descongelar las muestras con respecto a la cantidad existente en el momento de la criopreservación. Como puede observarse en las tablas 14 y 15, dichos controles dieron porcentajes de rendimiento del 97,82% para los viales de ADN y superiores al 60% de viabilidad para las CMSP.

Tipo de muestra	Fecha de congelación	Fecha de descongelación	Tiempo de congelación (días)	Rendimiento	Media del rendimiento
ADN ext	21/04/2004	01/01/2009	1.716	100,00%	97,82%
ADN amp	12/01/2006	01/01/2009	1.085	89,54%	
ADN amp	02/07/2004	01/06/2009	1.795	100,00%	
ADN ext	02/02/2009	01/06/2009	119	85,67%	
ADN ext	04/01/2006	01/01/2010	1.458	95,45%	
ADN amp	16/10/2008	01/01/2010	442	100,00%	
ADN amp	22/06/2004	01/06/2010	2.170	100,00%	
ADN ext	17/12/2007	01/06/2010	897	100,00%	
ADN ext	24/06/2004	01/01/2011	2.382	97,06%	
ADN amp	29/06/2006	01/01/2011	1.647	100,00%	
ADN amp	05/06/2008	01/06/2011	1.091	95,32%	
ADN ext	12/03/2009	01/06/2011	811	100,00%	
ADN ext	09/03/2006	01/01/2012	2.124	100,00%	
ADN amp	13/04/2010	01/01/2012	628	97,76%	
ADN amp	11/04/2005	01/06/2012	2.608	100,00%	
ADN ext	26/06/2007	01/06/2012	1.802	100,00%	
ADN ext	08/09/2004	01/06/2013	3.188	100,00%	
ADN amp	12/04/2011	01/06/2013	781	99,87%	

Tabla 14: Resultados de los controles de calidad internos llevados a cabo con muestras de ADN

Tipo de muestra	Fecha de congelación	Fecha de descongelación	Tiempo de congelación (días)	Rendimiento	Media del rendimiento
CMSP	21/06/2004	01/01/2009	1.655	60%	63%
CMSP	27/02/2008	01/01/2009	309	66%	
CMSP	02/06/2005	01/06/2009	1.460	61%	
CMSP	22/05/2007	01/06/2009	741	60%	
CMSP	03/01/2006	01/01/2010	1.459	62%	
CMSP	27/08/2008	01/01/2010	492	69%	
CMSP	28/06/2004	01/06/2010	2.164	61%	
CMSP	27/08/2008	01/06/2010	643	64%	
CMSP	19/01/2010	01/01/2011	347	69%	
CMSP	03/01/2006	01/01/2011	1.824	63%	
CMSP	27/09/2005	01/06/2011	2.073	62%	
CMSP	05/03/2009	01/06/2011	818	61%	
CMSP	26/03/2007	01/01/2012	1.742	60%	
CMSP	01/06/2009	01/01/2012	944	60%	
CMSP	14/06/2011	01/06/2012	353	70%	
CMSP	20/12/2010	01/06/2012	529	67%	
CMSP	22/06/2009	01/06/2013	1.440	60%	
CMSP	16/04/2012	01/06/2013	411	67%	

Tabla 15: Resultados de los controles de calidad internos llevados a cabo con muestras de CMSP a viabilidad

En la tabla 15 se observa una tendencia que parece indicar que las muestras de CMSP a viabilidad que llevan menos tiempo congeladas tienen porcentajes de rendimiento algo superiores, sin embargo se deben hacer más pruebas para obtener resultados concluyentes. Es importante destacar que la viabilidad de las CMSP descongeladas es igual o superior al 60%, incluso después de más de 4 años de haber sido criopreservadas.

Los controles externos son realizados por los investigadores a los que se cede el material biológico y por empresas, instituciones u organismos especializados.

Los controles externos, llevados a cabo por los investigadores, que utilizan las muestras de este BioBanco en sus proyectos consisten en la evaluación de la calidad y, en el caso de las CMSP y el ADN, del rendimiento de cada una de las muestras donadas. Para el cálculo de la calidad el investigador otorga a cada alícuota una puntuación de 0 al 5, donde 0 es calidad muy baja y 5 calidad excelente. En cuanto a la valoración del rendimiento, para cada vial se indica el

porcentaje de ADN o de CMSP viables tras la descongelación con respecto a las cantidades existentes en el momento de la criopreservación.

En la tabla 16 se muestran los valores promedio de calidad y rendimiento para cada tipo de muestra, dependiendo de la fecha de procesamiento, a partir de los datos obtenidos de los controles de calidad realizados por 11 investigadores a 5.337 muestras.

Tipo de muestra	Fecha de procesamiento	Rendimiento (%)	Calidad (0-5)	Promedio del rendimiento	Promedio de la calidad
ST	2004	No aplica	5	No aplica	5
ST	2005	No aplica	5		
ST	2006	No aplica	5		
ST	2007	No aplica	5		
ST	2008	No aplica	5		
ST	2009	No aplica	5		
ST	2010	No aplica	5		
ST	2011	No aplica	5		
Plasma	2004	No aplica	4,98	No aplica	4,86
Plasma	2005	No aplica	4,79		
Plasma	2006	No aplica	4,52		
Plasma	2007	No aplica	4,82		
Plasma	2008	No aplica	4,87		
Plasma	2009	No aplica	5,00		
Plasma	2010	No aplica	5,00		
Plasma	2011	No aplica	5,00		
Cls- <i>pellet</i>	2004	No aplica	3,63	No aplica	3,33
Cls- <i>pellet</i>	2005	No aplica	4,10		
Cls- <i>pellet</i>	2006	No aplica	3,20		
Cls- <i>pellet</i>	2007	No aplica	3,17		
Cls- <i>pellet</i>	2008	No aplica	3,26		
Cls- <i>pellet</i>	2009	No aplica	3,40		
Cls- <i>pellet</i>	2010	No aplica	3,13		
Cls- <i>pellet</i>	2011	No aplica	Sin resultados		
CMSP	2004	Sin resultados	4,36	62,89%	4,01
CMSP	2005	56,42%	3,50		
CMSP	2006	57,23%	3,86		
CMSP	2007	69,57%	4,29		
CMSP	2008	70,44%	3,95		
CMSP	2009	53,95%	4,18		
CMSP	2010	69,75%	4,13		
CMSP	2011	Sin resultados	Sin resultados		

Tipo de muestra	Fecha de procesamiento	Rendimiento (%)	Calidad (0-5)	Promedio del rendimiento	Promedio de la calidad
ADN amp	2004	105,62%	4,00	101,89%	4,32
ADN amp	2005	99,13%	4,00		
ADN amp	2006	99,42%	4,00		
ADN amp	2007	100,39%	5,00		
ADN amp	2008	100%	4,00		
ADN amp	2009	100%	4,00		
ADN amp	2010	Sin resultados	5,00		
ADN amp	2011	Sin resultados	4,00		
ADN ext	2004	Sin resultados	Sin resultados	100,00%	3,67
ADN ext	2005	Sin resultados	3,33		
ADN ext	2006	99%	3,50		
ADN ext	2007	98%	3,75		
ADN ext	2008	102%	3,90		
ADN ext	2009	100%	3,67		
ADN ext	2010	101%	3,70		
ADN ext	2011	Sin resultados	Sin resultados		

Tabla 16: Resultados obtenidos de los controles de calidad llevados a cabo por los investigadores a los que se cede material del BioBanco VIH

(Datos actualizados a 30 de junio de 2013)

La media del rendimiento de las CMSP supera el 60%, y la del ADN, tanto extraído como amplificado, es del 100%. Estos resultados están en concordancia con los datos obtenidos de los controles internos del BioBanco VIH. No se observan variaciones en el rendimiento del ADN amplificado ni en el del ADN extraído desde el 2004 al 2011. En lo que respecta a las CMSP su rendimiento aumenta a partir del 2007 (año en el que se estandariza el procesamiento y la criopreservación de CMSP en el BioBanco VIH) pero sufre un descenso en 2009, probablemente debido al efecto negativo ocasionado por la utilización de un contador de células automático, que resultó no ser fiable para el recuento de CMSP. No se observa una correlación clara entre la calidad y el tiempo que lleva el material biológico almacenado y sus valores se mantienen más o menos constantes en las muestras del mismo tipo procesadas en los distintos años. En general, los promedios de calidad obtenidos para todos los tipos de muestras son muy buenos, especialmente para el plasma y la sangre, observándose los valores más bajos para las alícuotas de ADN extraído y *pellet* celular, que aún así superan el valor promedio de 3.

También se recurre a controles externos llevados a cabo por empresas o instituciones especializadas, otros biobancos, organismos y/o redes internacionales. Entre estos controles de calidad cabe destacar los llevados a cabo por instituciones de reconocido prestigio como Public Population Project in Genomics (P3G), para muestras de ADN, o los ensayos clínicos RISVAC, para CMSP a viabilidad. Estos organismos evaluaron varias muestras de ADN y de CMSP del BioBanco VIH y concluyeron que su calidad alcanzaba valores de excelencia. En el caso de las CMSP la viabilidad celular fue superior al 80%.

Los resultados obtenidos de los controles de calidad, llevados a cabo con las muestras de este BioBanco, son una prueba fehaciente de la calidad del material biológico disponible en esta plataforma y del éxito de los protocolos implantados para su tratamiento.

4.2.3. Resultados de los controles de trazabilidad de los datos asociados al material biológico

En cuanto a la calidad de los datos, es necesario establecer estrategias y protocolos de funcionamiento que permitan: localizar y controlar las muestras, acceder a los datos asociados al material biológico, relacionar la información clínica y epidemiológica con las muestras, obtener información sobre el circuito y los procesos a los que se somete al material biológico... Por este motivo, en el BioBanco VIH se aplican varias medidas:

- Se diseñó e implementó una base de datos donde se registra la ubicación exacta de cada uno de los viales, obtenidos tras el procesamiento de las muestras, en los equipos de frío correspondientes. Además a cada uno de estos viales se le asocia uno o varios códigos y datos identificativos que permiten relacionar el material biológico con la información clínica y epidemiológica del donante. Los resultados obtenidos, desde el año 2004, indican la existencia de un nexo de unión fiable entre la información del BioBanco VIH y la de los hospitales, cohortes, estudios y ensayos clínicos participantes, ya que durante este tiempo no se ha detectado ninguna incidencia que afecte a la trazabilidad de las 8.056 muestras cedidas a los investigadores, ni a los 79.164 viales a los que dio lugar su procesamiento.

- Se llevan a cabo consolidaciones anuales con las cohortes y cuatrimestrales con los hospitales. Hasta el 30 de junio de 2013 se realizaron 25 consolidaciones con los hospitales y 9 con las cohortes, estudios y ensayos clínicos. En la tabla 17 se muestran los errores detectados en las consolidaciones y las medidas adoptadas para subsanarlos.

Tipo de error	Número de incidencias detectadas	Resolución de las incidencias
Número de historia clínica del paciente incorrecto	117	Se corrige la información en el fichero de datos
Código de identificación del paciente incorrecto	21	Se corrige la información en el fichero de datos
Paciente que no cumple los criterios de inclusión en la cohorte correspondiente	44	Se excluyen todas las muestras de estos pacientes
Número de muestra incorrecto	25	Se corrige la información en el fichero de datos
Cohorte a la que pertenece el paciente incorrecta	55	Se corrige la información en el fichero de datos
Fecha de envío de la muestra incorrecta	4	Se corrige la información en el fichero de datos
Centro de procedencia de la muestra incorrecto	9	Se corrige la información en el fichero de datos
Tipo de muestra incorrecto	2	Se corrige la información en el fichero de datos
Muestras no registradas por los hospitales	6	El responsable del centro registra las muestras
Momento de extracción incorrecto	3	Se corrige la información en el fichero de datos

*Tabla 17: Incidencias detectadas en las consolidaciones y medidas adoptadas para subsanarlas
(Datos actualizados a 30 de junio de 2013)*

También se realizan revisiones diarias de la información asociada a las muestras, registrada en la hoja de recogida de datos, que hasta el 30 de junio de 2013 permitieron detectar y subsanar errores en 3.256 muestras y dieron lugar a la exclusión de 671 muestras de 263 pacientes que no cumplían criterios de inclusión en las cohortes o estudios correspondientes.

Los resultados obtenidos de los controles de la calidad de las muestras y de la trazabilidad de los datos asociados indican que la sistemática de actuación de esta plataforma permite garantizar la calidad del material biológico y detectar y subsanar los errores relacionados con la fiabilidad y trazabilidad de su información asociada.

4.3. Contribución del BioBanco VIH al avance del conocimiento en la infección por el VIH/sida

En los siguientes apartados se presenta el material biológico almacenado en el BioBanco VIH, los proyectos de investigación llevados a cabo con este material, la labor divulgativa de esta plataforma y su participación en redes internacionales.

4.3.1. Material biológico y datos asociados

A 30 de junio de 2013, en el BioBanco VIH había almacenadas 20.520 muestras de 8.526 pacientes. De cada paciente se almacena una muestra basal y varias muestras de seguimiento, cuyo número y momento de extracción varía dependiendo de la cohorte, el estudio o el ensayo clínico en el que esté integrado el donante (tabla 5). A 30 de junio de 2013 el porcentaje de pacientes con muestras de seguimiento en este BioBanco era del 42%.

Como se aprecia en la tabla 18, la cohorte con una mayor presencia en esta plataforma, tanto en lo que se refiere al número de muestras como a los donantes, es la cohorte CoRIS, seguida de la cohorte LTNP-RIS y la cohorte CoRISpe. Aunque, *a priori*, pueda parecer que el número de muestras de donantes participantes en cohortes especiales (LTNP, progresores rápidos o PHI-RIS) no es muy elevado, es superior al disponible en otras cohortes europeas, ya que estos pacientes son escasos y difíciles de reclutar. El pequeño número de muestras procedentes de donantes de la cohorte EC-RIS, incluidas en el BioBanco VIH, se debe a que este tipo de material biológico se empezó a incluir en esta plataforma en julio de 2012.

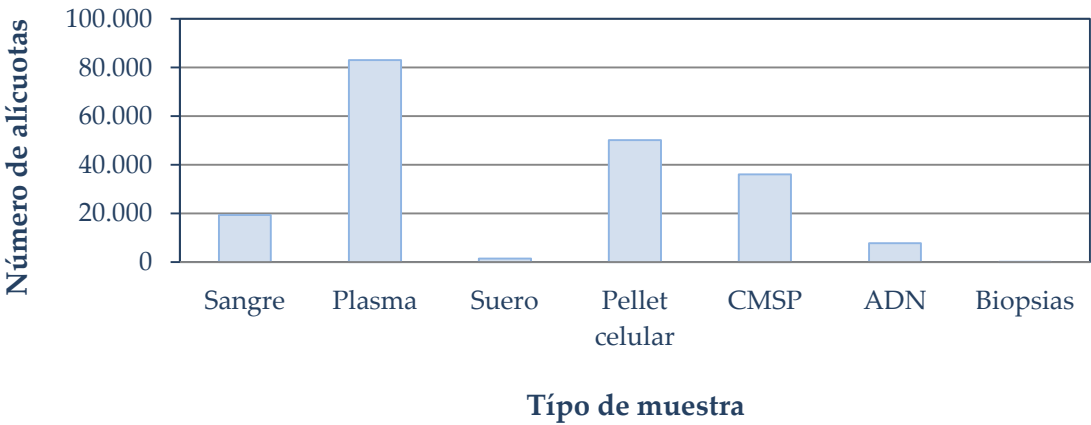
Importancia en la investigación de un biobanco especializado en muestras de pacientes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)

Cohortes	Muestras	Pacientes
CoRIS	16.256	7.402
LTNP	671	246
Progresores rápidos	378	133
EC-RIS	20	9
PHI-RIS	181	88
CoRISpe	659	261
Coinfectados VIH/VHC	1.925	309
Ensayos clínicos PENTA	182	54
Ensayos clínicos RISVAC	248	24

Tabla 18: Número de muestras almacenadas y de pacientes participantes en el depósito de material biológico en el BioBanco VIH por cohorte y ensayo clínico

(Datos actualizados a 30 de junio de 2013)

En la gráfica 5 se representa el número de alícuotas, de cada tipo de muestra, disponibles en este BioBanco a 30 de junio de 2013, que en esta fecha ascendían a un total de 197.669 alícuotas, entre viales de sangre, plasma, suero, *pellet* celular, CMSP para estudios fisiológicos, ADN y biopsias de hígado.



Gráfica 5: Número de alícuotas, de cada tipo de muestra, almacenadas en el BioBanco VIH

(Datos actualizados a 30 de junio de 2013)

Aparte del material biológico, y en colaboración con los investigadores a los que ofrece sus servicios, el BioBanco VIH pone a disposición de la comunidad científica información derivada de las investigaciones llevadas a cabo con sus muestras. Esta medida surge de una propuesta, plateada en la reunión del Comité Científico Externo del BioBanco VIH, celebrada en diciembre 2011, y se formalizó mediante la incorporación de una nueva cláusula en los acuerdos de cesión (ver apartado 3.10 del documento 3 del anexo 1). Su objetivo es incrementar el valor de las muestras almacenadas en el BioBanco VIH, evitar la duplicidad de esfuerzos y favorecer la colaboración entre los grupos de investigación. A 30 de junio de 2013 se habían conseguido datos del fenotipo viral de 63 donantes y del subtipo viral de 83 pacientes infectados por transmisión vertical. También se había estudiado el genotipo de 219 donantes de la cohorte CoRISpe y se había logrado catalogar a 22 pacientes, heterocigotos para la mutación $\delta 32$, lo que supone un 10,89% de los individuos analizados.

4.3.2. Proyectos de investigación realizados con material del BioBanco VIH

En la tabla 19 se muestra el número de solicitudes de cesión de muestras, los proyectos iniciados y las muestras cedidas cada año por el BioBanco VIH.

	Solicitudes de cesión de muestras recibidas por el BioBanco VIH	Proyectos iniciados	Muestras cedidas por el BioBanco VIH a proyectos de investigación
Año 2004	0	0	0
Año 2005	7	7	368 alícuotas de 243 muestras
Año 2006	2	2	259 alícuotas de 173 muestras
Año 2007	1	1	346 alícuotas de 308 muestras
Año 2008	6	3	476 alícuotas de 436 muestras
Año 2009	4	4	361 alícuotas de 138 muestras
Año 2010	11	7	2.264 alícuotas de 706 muestras
Año 2011	4	6	1.829 alícuotas de 764 muestras
Año 2012	10	6	10.765 alícuotas de 5.055 muestras
Año 2013	4	4	481 alícuotas de 233 muestras

Tabla 19: Solicitudes de cesión de muestras recibidas en el BioBanco VIH, proyectos iniciados y muestras cedidas a proyectos de investigación por año

(Datos actualizados a 30 de junio de 2013)

Desde el año 2004 hasta el 30 de junio de 2013, el BioBanco VIH recibió 49 solicitudes de cesión de muestras, de las que 46 fueron valoradas favorablemente por sus comités externos y 3 no superaron la fase de evaluación. De los 46 proyectos evaluados favorablemente, uno se anuló a petición del investigador antes de la cesión del material biológico, 3 estaban en fase de evaluación, 2 estaban pendientes de cesión de muestras, 11 habían finalizado y a los 29 restantes ya se les había entregado el material solicitado y estaban en fase de desarrollo. Desde el año 2004 hasta el 30 de junio de 2013 se cedieron 17.149 alícuotas de 8.056 muestras a 40 proyectos de investigación. Estas muestras proceden de las cohortes CoRIS, Progresores rápidos, LTNP-RIS, EC-RIS, PHI-RIS y CoRISpe, cuyo material biológico está a disposición de cualquier investigador que las solicite y cuyo proyecto sea valorado favorablemente por los comités externos del BioBanco VIH; y de los estudios FISPSE TOH-VIH y GESIDA 3603b, cuyas muestras se recopilan para ser utilizadas preferentemente en dichos estudios pero su excedente queda a disposición de los investigadores.

En cuanto a las muestras de los ensayos clínicos GESIDA 6710, PENTA y RISVAC, que son procesadas y almacenadas para su utilización exclusiva en estos proyectos y no se contempla la opción de utilizar su excedente en otros estudios de investigación; en la tabla 20 se indica el número de muestras, procesadas en el BioBanco VIH, cedidas cada año a estos ensayos clínicos.

	Muestras cedidas	Destino de las muestras
Antes del año 2009	90 alícuotas de 40 muestras	PENTA 7
	86 alícuotas 39 muestras	PENTA 9
	808 alícuotas de 450 muestras	PENTA 11
	3 alícuotas de 2 muestras	PENTA 15
Año 2009	17 alícuotas de 4 muestras	PENTA 9
	122 alícuotas de 18 muestras	PENTA 11
	112 alícuotas de 80 muestras	RISVAC02
Año 2010	225 alícuotas de 96 muestras	RISVAC02
Año 2011	3 alícuotas de 1 muestra	PENTA 9
	191 alícuotas de 25 muestras	PENTA 11
	14 alícuotas de 2 muestras	PENTA 16
	85 alícuotas de 15 muestras	PENTA 18

	Muestras cedidas	Destino de las muestras
Año 2012	63 alícuotas de 11 muestras	PENTA 11
	205 alícuotas de 48 muestras	PENTA 16
	86 alícuotas de 30 muestras	PENTA 18
	297 alícuotas de 123 muestras	GESIDA 6710
	144 alícuotas de 40 muestras	RISVAC03
Año 2013	278 alícuotas de 56 muestras	RISVAC03
	209 alícuotas de 122 muestras	GESIDA 6710

*Tabla 20: Muestras cedidas a los ensayos clínicos GESIDA 6710, PENTA y RISVAC por año
(Datos actualizados a 30 de junio de 2013)*

A 30 de junio de 2013 se habían cedido 1.773 alícuotas de 685 muestras, procesadas y criopreservadas en el BioBanco VIH, a ensayos clínicos PENTA; 506 alícuotas de 145 muestras al ensayo clínico GESIDA 6710; y 759 alícuotas de 248 muestras a los ensayos clínicos RISVAC02 y RISVAC03.

Además, en el BioBanco VIH también se gestiona la centralización y almacenamiento de material biológico de los ensayos clínicos PENTA, procesado en otros hospitales, para su posterior envío a *EFS Rhone-Alpes* (Francia). Hasta la fecha se ha organizado la recogida de las alícuotas de 151 muestras, de ensayos clínicos PENTA procesadas de otros hospitales españoles, y su posterior entrega, registro y almacenamiento en el BioBanco VIH. De las 151 muestras recepcionadas, 79 se enviaron a *EFS Rhone-Alpes* (Francia) y las 72 restantes siguen almacenadas en el BioBanco VIH hasta que se haga una nueva solicitud.

4.3.3. Divulgación del BioBanco VIH

Las tareas de difusión de las actividades realizadas, el funcionamiento y los productos ofrecidos por el BioBanco VIH son fundamentales para fomentar la transparencia y dar a conocer esta plataforma a la comunidad científica. El objetivo es maximizar y optimizar la utilidad y contribución de este BioBanco al avance de la investigación en el campo del VIH/sida, a través de la cesión del material disponible a proyectos de investigación de excelencia.

Las publicaciones científicas son las herramientas divulgativas de mayor relevancia. Dentro de esta categoría se encuentran los artículos científicos derivados de los proyectos de investigación realizados con muestras y datos asociados procedentes de esta plataforma, las publicaciones sobre el funcionamiento del BioBanco VIH y los artículos cuyos autores forman parte de la plantilla de este BioBanco. En la tabla 21 se muestra el número de publicaciones de cada tipo, por año, así como el índice de impacto global por categoría.

	Año	Número de publicaciones	Índice de impacto global
Publicaciones derivadas de proyectos realizados con muestras del BioBanco VIH	2009	3	4,722
	2010	10	
	2011	17	
	2012	31	
	2013	14	
Publicaciones sobre el funcionamiento del BioBanco VIH	2009	1	2,294
	2010	1	
	2011	1	
	2013	1	
Publicaciones de la plantilla del BioBanco VIH	2008	15	3,885
	2009	16	
	2010	22	
	2011	22	
	2012	42	
	2013	27	

Tabla 21: Número de publicaciones por año e índice de impacto global de cada tipo de publicación científica

(Datos actualizados a 30 de junio de 2013)

También son de gran importancia las actividades de difusión, entre las que se encuentran la asistencia y participación en reuniones, jornadas, seminarios, mesas redondas, sesiones de investigación y congresos; la publicación de boletines informativos y artículos divulgativos; los actos en los que se presenta el BioBanco VIH y su funcionamiento; y la docencia impartida por el personal de esta plataforma. En la tabla 22 se representa un resumen de las tareas divulgativas llevadas a cabo por el personal del BioBanco VIH, desde el año 2008 hasta mediados del 2013, que ascienden a un total de: 68 ponencias y

poster presentados en 41 eventos de índole científica, 4 presentaciones sobre el funcionamiento y los productos ofrecidos por esta plataforma, un anuncio publicado en la revista AIDS, 9 boletines semestrales acerca de sus actividades, 2 cursos y 3 clases de master impartidos por su personal, y 34 publicaciones divulgativas sobre este BioBanco.

	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Congresos	-----	1 comunicación oral y 3 poster en 3 congresos	1 comunicación oral y 3 poster en 3 congresos	2 comunicaciones orales, 3 poster con discusión y 9 poster en 3 congresos	4 poster en 1 congreso	-----
Reuniones	6 ponencias en 4 reuniones	9 ponencias en 6 reuniones	8 ponencias en 6 reuniones	7 ponencias en 5 reuniones	2 ponencias en 2 reuniones	4 ponencias en 2 reuniones
Publicaciones divulgativas	20 publicaciones divulgativas	6 publicaciones divulgativas	1 publicación divulgativa	-----	7 publicaciones divulgativas	-----
Docencia	1 curso de formación	-----	-----	1 curso de formación y 1 clase de un master	1 clase de un master	1 clase de un master
Presentaciones del BioBanco VIH y su funcionamiento	1 presentación	2 presentaciones	-----	-----	1 presentación	-----
Mesas redondas	1 intervención en 1 mesa redonda	-----	-----	-----	-----	-----
Jornadas	1 ponencia en 1 jornada	-----	1 ponencia en 1 jornada	1 ponencia en 1 jornada	-----	-----
Seminarios	-----	1 ponencia en 1 seminario	-----	-----	-----	-----
Sesiones de investigación	-----	-----	1 ponencia en 1 sesión de investigación	-----	-----	-----
Boletines informativos	-----	1 boletín informativo	2 boletines informativos	2 boletines informativos	2 boletines informativos	2 boletines informativos
Anuncios	-----	-----	-----	Un anuncio publicado en la revista AIDS	-----	-----

Tabla 22: Tarea divulgativa llevada a cabo por el personal del BioBanco VIH

(Datos actualizados a 30 de junio de 2013)

A parte de lo mencionado anteriormente, la aprobación del Real Decreto 1716/2011, dio lugar a la creación del Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica, en el que se incluye información sobre todos los bancos de material biológico y datos asociados existentes en España. De este modo, el mencionado registro se convierte en una fuente excelente para la promoción y difusión de estas plataformas, a la vez que constituye una herramienta de búsqueda útil para los investigadores que quieran llevar a cabo proyectos con muestras biológicas de origen humano.

El éxito de todas estas herramientas y actividades, encaminadas a lograr una mayor difusión de las actividades y productos ofrecidos por el BioBanco VIH, queda patente en el aumento de las solicitudes de cesión de muestras y datos recibidos por esta plataforma, que se incrementaron desde 10, a principios de 2008, hasta 49, a mediados del 2013.

4.3.4. Colaboraciones internacionales del BioBanco VIH

El personal del BioBanco VIH participa activamente en diversos proyectos y estructuras cooperativas internacionales, entre los que se encuentra:

- *Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure* (BBMRI): es una plataforma internacional integrada por biobancos de todo el mundo y organismos relacionales con el ámbito de los biorecursos. Actualmente el BBMRI está integrado por 54 participantes y 225 socios, repartidos por 30 países, entre los que está el BioBanco VIH. Además los pacientes, las agencias de financiación y el personal clínico están también representadas por medio de un foro. Esta plataforma se estructura en grupos de trabajo con temáticas y objetivos concretos, tales como la creación de una base de datos común, el establecimiento de un marco ético y legal a nivel europeo o la búsqueda de financiación a largo plazo [42]. El personal del BioBanco VIH participa en el *working group to create a Bioresource Impact Factor/Framework* (BRIF), que es un grupo de trabajo que tiene como objetivo crear un parámetro cuantitativo que permita evaluar objetivamente los biobancos a nivel internacional. Para ello se pretende definir el llamado “Factor de Impacto de los Biorecursos”, que se está

desarrollando teniendo en cuenta: el uso cuantitativo de las muestras y de sus datos asociados, su calidad, y la importancia de las investigaciones llevadas a cabo con ellas [43]. Desde el BioBanco VIH se participa activamente en los debates y reuniones de este grupo y se colaboró en la elaboración de dos publicaciones científicas [44, 45].

- *DNA Quantity and Quality Control (Q2C) project*: es una proyecto internacional coordinado por la red de biobancos de ADN del Reino Unido (UDBN), en colaboración con el *Public Population Projects in Genomics (P3G)*, cuya finalidad es armonizar y unificar la cuantificación del ADN. Desde el BioBanco VIH se participó en este proyecto enviando varias muestras de ADN.
- *Programme EVA (European Vaccine Against AIDS) - Centro for AIDS Reagents (CFAR)*: es un programa europeo cuyo objetivo es el descubrimiento y desarrollo de vacunas y otras estrategias preventivas contra el VIH/sida.
- *EuroGENE*: es un portal de referencia a nivel europeo que aporta gran variedad de recursos multimedia relacionados con el campo de la genética [46]. Desde el BioBanco VIH se envió información sobre nuestro funcionamiento a este portal.
- *European, Middle Eastern & African Society for Biopreservation and BioBanking (ESBB) Chapter Interest Group*: es un grupo de trabajo abierto, cuyo principal objetivo es identificar y resolver problemas derivados del funcionamiento de los biobancos y promover la estandarización de sus procedimientos de trabajo [47]. Desde la creación de este grupo, el personal del BioBanco VIH participa activamente en sus debates y asiste a las reuniones anuales.

El BioBanco VIH contribuye al avance del conocimiento, fundamentalmente, a través del material biológico y los datos asociados, que esta plataforma pone a disposición de la comunidad científica para su utilización en proyectos de investigación, dedicados al estudio de la infección por el VIH/sida. Sin embargo, también es reseñable la contribución derivada de la divulgación científica y el trabajo cooperativo en red llevado a cabo por este BioBanco.

4.4. Establecimiento de un método de gestión basado en la Norma ISO 9001:2008

Como ya se comentó anteriormente, todos los procesos realizados en el BioBanco VIH se llevan a cabo siguiendo las disposiciones de la Norma UNE-EN ISO 9001:2008. Esta norma internacional promueve la mejora continua fundamentada en la planificación, el desarrollo, la comprobación de los resultados y la actuación frente a incidencias u oportunidades de mejora.

4.4.1. Certificación en la Norma UNE-EN ISO 9001:2008

El BioBanco VIH obtuvo la certificación en la Norma UNE-EN ISO 9001:2000 el 13 de marzo de 2008 y el 10 de marzo del año siguiente se certificó en la ISO 9001:2008, que es una actualización de la Norma 9001:2000 y no supone cambios sustanciales con respecto a su antecesora, ya que únicamente pretende aclarar requisitos ya existentes y mejorar la compatibilidad con la Norma 14001:2004 (Sistema de Gestión Ambiental).

Ambos certificados fueron otorgados por la empresa Bureau Veritas. La certificación en la Norma UNE-EN ISO 9001:2008 se renueva anualmente, previa auditoría llevada a cabo por este organismo certificador.

En la tabla 23 se muestran los resultados obtenidos en las 5 auditorías de certificación y seguimiento, realizadas por personal experto de Bureau Veritas.

Importancia en la investigación de un biobanco especializado en muestras de pacientes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)

Tipo de auditoría	No conformidades	Sugerencias	Comentarios
Auditoría de certificación ISO 9001:2000 (año 2008)	- No se está estableciendo los criterios de aceptación y/o rechazo para algunos parámetros (calidad de ADN y de CMSP)	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluar la gestión de la formación, las no conformidades y las acciones correctivas y preventivas para disminuir los costos administrativos de la gestión - Evaluar las posibilidades, que ofrece el programa de gestión, para la elaboración de indicadores y mejorar la información del sistema de calidad - Evaluar cómo se gestionan los criterios de aceptación o rechazo en los controles de la organización 	La no conformidad se resuelve durante la auditoría y las sugerencias se tienen en cuenta para mejorar la sistemática de trabajo del BioBanco VIH
Auditoría de seguimiento ISO 9001:2008 (año 2009)	Ninguna	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluar la gestión de las validaciones de los equipos y métodos 	A partir de la auditoría se empieza a evaluar la gestión de las validaciones de métodos y equipos
Auditoría de seguimiento ISO 9001:2008 (año 2010)	Ninguna	<ul style="list-style-type: none"> - Considerar que la actividad de diseño afecta a la actividad de estandarización de técnicas de laboratorio - Modificar el diagrama de interacción de los procesos 	Se modifica el Manual de Calidad acorde a las sugerencias
Auditoría de certificación ISO 9001:2008 (año 2011)	Ninguna	<ul style="list-style-type: none"> - Poner especial interés en el fechado de algunos documentos, que requieren de carácter formal en la prestación del servicio 	A partir de la auditoría se procede según se indica en esta sugerencia
Auditoría de seguimiento ISO 9001:2008 (año 2012)	Ninguna	<ul style="list-style-type: none"> - En los cuestionarios de satisfacción, considerar la opción de que el cliente pueda valorar qué <i>ítem</i> de la encuesta de satisfacción es el más importante para él - Se recomienda difundir la política de calidad en la página web del BioBanco VIH, actualmente en construcción 	Se están llevando a cabo las medidas necesarias para adaptar la sistemática del BioBanco VIH a las sugerencias de esta auditoría

Tabla 23: Sugerencias y no conformidades detectadas en las auditorías externas del BioBanco VIH

Estos resultados son un claro indicador del cumplimiento del BioBanco VIH con los requerimientos especificados por esta norma de gestión de calidad.

4.4.2. Satisfacción de los investigadores a los que se cede material del BioBanco VIH

Dos de los puntos clave de la política de calidad de este BioBanco (documento 9 del anexo 1) son la mejora continua y el enfoque al cliente.

Los cuestionarios de satisfacción de los investigadores se envían anualmente, desde el año 2008, a todo el personal científico al que se hayan cedido muestras y datos en los últimos doce meses. En estos cuestionarios los investigadores evalúan los siguientes parámetros: rapidez y eficacia en la resolución de dudas, rapidez y eficacia en la transmisión de información, claridad y utilidad de la documentación que se aporta, rapidez y eficacia en la tramitación de solicitudes, cumplimiento de los plazos de tramitación, rapidez en la cesión de muestras, calidad de las muestras cedidas, identificación de las muestras enviadas, rapidez y eficacia en la resolución de incidencias, valoración del servicio ofrecido en comparación con otras organizaciones similares, y atención del personal del BioBanco VIH. Los investigadores valoran cada una de estas cuestiones, otorgándoles una puntuación del 1 al 5, en la que 1 significa un muy bajo grado de conformidad y 5 es indicativo de total satisfacción. Además, en estos cuestionarios se incluye un apartado de “Sugerencias”, en el que se pretende recopilar cualquier observación, crítica, oportunidad de mejora, etc., que el cliente considere oportuno aportar. Una vez recibidas las respuestas de los investigadores, se lleva a cabo un análisis valorando cuestión a cuestión y el global de todos los parámetros. Por último se hace una comparación de los resultados obtenidos en valoraciones anteriores.

A 30 de junio de 2013 se habían enviado encuestas de satisfacción a 35 investigadores, habiéndose recibido 25 encuestas cumplimentadas, que suponen un 71,43% del total de encuestas enviadas.

En la tabla 24 se representan los resultados obtenidos de los cuestionarios de satisfacción enviados por el personal investigador.

Importancia en la investigación de un biobanco especializado en muestras de pacientes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)

		Parámetros a evaluar										
		Resolución de dudas	Trasmisión de información	Utilidad documentos	Tramitación de solicitudes	Plazo de tramitación	Rapidez cesión	Calidad de las muestras	Calidad de la identificación de muestras	Resolución de incidencias	Valoración del servicio	Atención personal
Año 2008	Invest*. 1	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Invest. 2	4	4	4	4	4	4	5	4	4	5	4
	Invest. 3	4	4	5	3	3	3	4	4	4	5	4
	Invest. 4	4	4	4	5	4	4	4	4	5	4	5
Año 2009	Invest. 5	5	5	5	4	4	5	5	5	5	5	5
	Invest. 6	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Invest. 7	5	3	5	3	3	4	3	3	4	5	5
	Invest. 8	4	4	4	3	4	4	4	4	4	5	5
	Invest. 9	4	4	4	4	4	3	4	4	4	5	4
	Invest. 10	5	5	5	4	5	2	5	5	5	5	5
Año 2010	Invest. 11	4	3	4	3	3	3	3	4	4	4	5
	Invest. 12	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	5
	Invest. 13	5	5	5	4	4	4	5	5	5	4	5
	Invest. 14	5	5	4	5	5	5	4	4	5	4	5
	Invest. 15	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

Importancia en la investigación de un biobanco especializado en muestras de pacientes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)

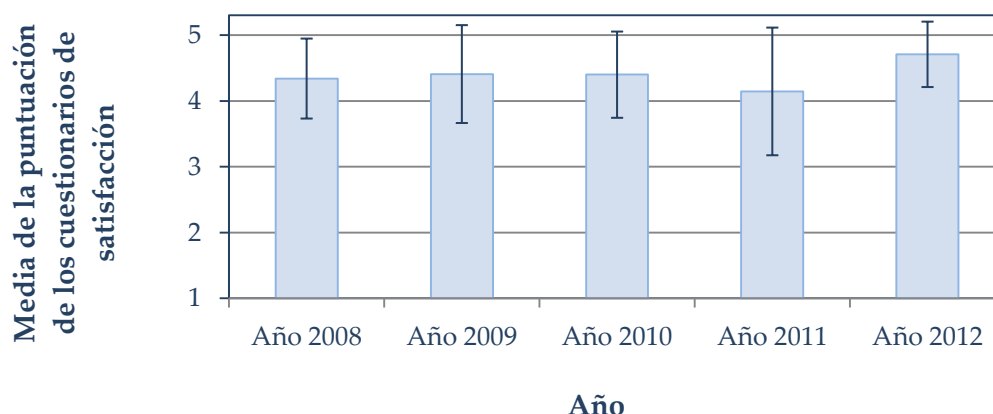
		Parámetros a evaluar										
		Resolución de dudas	Trasmisión de información	Utilidad documentos	Tramitación de solicitudes	Plazo de tramitación	Rapidez cesión	Calidad de las muestras	Calidad de la identificación de muestras	Resolución de incidencias	Valoración del servicio	Atención personal
Año 2011	Invest. 16	5	4	5	3	3	4	5	5	5	5	5
	Invest. 17	5	5	5	5	5	5	4	3	5	4	4
	Invest. 18	5	4	4	4	4	4	4	5	4	4	5
	Invest. 19	4	4	5	2	2	2	5	5	5	4	5
	Invest. 20	4	3	4	2	2	2	4	5	4	4	5
Año 2012	Invest. 21	5	5	4	5	4	5	5	5	5	5	5
	Invest. 22	5	5	5	4	4	4	4	4	5	4	5
	Invest. 23	3	4	4	4	5	5	5	5	4	4	5
	Invest. 24	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Invest. 25	5	5	5	5	4	5	5	5	5	5	5
Media		4,56	4,36	4,56	4,00	4,00	4,04	4,44	4,48	4,60	4,56	4,84

Tabla 24: Resultados obtenidos de los cuestionarios de satisfacción cumplimentados por los investigadores a los que se cedió material del BioBanco VIH

*Invest = Investigador

Los resultados obtenidos de los cuestionarios de satisfacción son un indicativo de la conformidad de los clientes con los servicios prestados por esta plataforma. Los valores más altos se alcanzaron en los parámetros relativos a la atención del personal del BioBanco VIH, la resolución de dudas e incidencias, la utilidad de la documentación que se aporta y la valoración del servicio. Las puntuaciones más bajas se corresponden con la fase de tramitación de las solicitudes y cesión de las muestras, y son consecuencia de varios retrasos debidos a la demora en la evaluación de las solicitudes por parte de los comités externos de este BioBanco (tabla 24). Para solucionar este problema en el año 2010 se modificó la sistemática de actuación de los comités externos, en lo que se refiere a la evaluación de las solicitudes, y se logró reducir el tiempo medio de tramitación de las solicitudes de cesión en 20 días (tabla 24).

En la gráfica 6 se muestra la evolución de la media global de la puntuación de los cuestionarios de satisfacción, desde el año 2008 hasta el 2012.



Gráfica 6: Evolución de la media global de la puntuación de los cuestionarios de satisfacción de los investigadores, para todos los parámetros evaluados

La media global de la puntuación otorgada en los cuestionarios de satisfacción se mantiene estable a lo largo del tiempo, observándose un leve incremento, no significativo, en el valor del año 2012 (gráfica 6).

La calidad y trazabilidad del material ofrecido por el BioBanco VIH, así como su adaptación a los requisitos y necesidades de la comunidad científica se ponen de manifiesto en la satisfacción de los investigadores a los que se cede el material biológico y los datos asociados. La conformidad de los investigadores, con los productos ofrecidos por este BioBanco, es claramente apreciable en los resultados obtenidos en los cuestionarios de satisfacción.

4.4.3. Mejora de la eficacia y el funcionamiento del BioBanco VIH: Análisis de las no conformidades e implantación de acciones correctivas, preventivas y de mejora

Desde el 2008, anualmente, se realiza un estudio de las no conformidades, haciendo un recuento y agrupándolas en distintas categorías: no conformidades debidas a errores del personal del BioBanco VIH; no conformidades generadas por el personal de los hospitales durante la extracción, gestión y envío de muestras y datos asociados; no conformidades ocasionadas por los investigadores a los que se ceden muestras y datos asociados; no conformidades debidas a errores del personal de las cohortes; no conformidades generadas por los comités externos de esta plataforma; no conformidades originadas por errores de la empresa de mensajería; no conformidades ocasionadas por los proveedores de reactivos y equipos; no conformidades debidas a incidentes accidentales; no conformidades surgidas durante las auditorías externas del BioBanco VIH; no conformidades originadas por errores de funcionamiento en aparatos y equipos; y no conformidades generadas durante la adaptación del BioBanco VIH a la implantación de nuevos procesos (tabla 25).

Importancia en la investigación de un biobanco especializado en muestras de pacientes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)

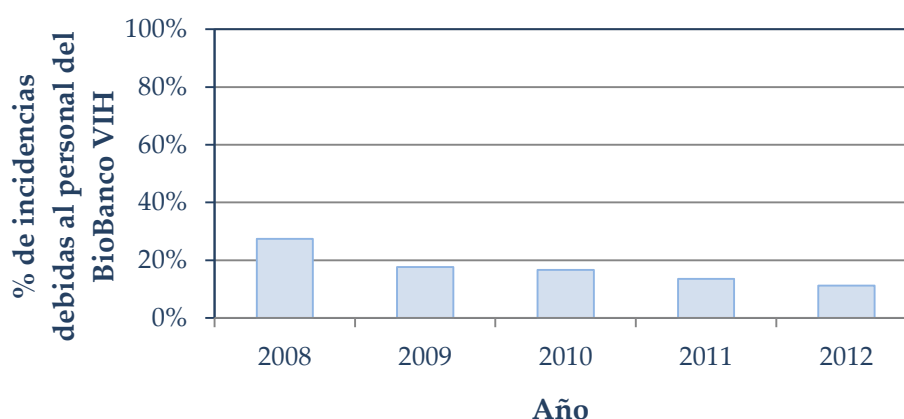
		Categorías de no conformidades										
		Personal del BioBanco	Personal de los hospitales	Personal investigador	Personal de las cohortes	Comités externos	Empresa de mensajería	Proveedores	Incidencias accidentales	Auditorías	Aparatos y equipos	Nuevos procesos
Año 2008	NC/cat*	17	13	1	0	0	15	0	3	1	12	0
	NC totales**	62	62	62	62	62	62	62	62	62	62	62
	Porcentaje	27,42%	20,97%	1,61%	0,00%	0,00%	24,19%	0,00%	4,84%	1,61%	19,35%	0,00%
Año 2009	NC/cat	9	11	0	0	0	12	2	1	0	16	0
	NC totales	51	51	51	51	51	51	51	51	51	51	51
	Porcentaje	17,65%	21,57%	0,00%	0,00%	0,00%	23,53%	3,92%	1,96%	0,00%	31,37%	0,00%
Año 2010	NC/cat	8	11	0	3	0	12	2	3	0	9	0
	NC totales	48	48	48	48	48	48	48	48	48	48	48
	Porcentaje	16,67%	22,92%	0,00%	6,25%	0,00%	25,00%	4,17%	6,25%	0,00%	18,75%	0,00%
Año 2011	NC/cat	8	12	2	3	2	8	0	2	0	1	21
	NC totales	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59
	Porcentaje	13,56%	20,34%	3,39%	5,08%	3,39%	13,56%	0,00%	3,39%	0,00%	1,69%	35,59%
Año 2012	NC/cat	10	13	0	1	0	5	0	10	0	3	47
	NC totales	89	89	1	89	89	89	89	89	89	89	89
	Porcentaje	11,24%	14,61%	0,00%	1,12%	0,00%	5,62%	0,00%	11,24%	0,00%	3,37%	52,81%

Tabla 25: No conformidades de cada tipo, registradas en el BioBanco VIH, por año

* NC/cat = Número de no conformidades por categoría ** NC totales = Número de no conformidades totales

Desde el año 2008 al 2010, una parte importante de las no conformidades se originaron como consecuencia de errores de la empresa de mensajería en la recogida de las muestras en los hospitales. A partir del 2011 la incidencia de este tipo de no conformidades se redujo sustancialmente, debido a la mejora de la sistemática de trabajo de esta compañía (tabla 25). En el año 2009 se produce una elevada incidencia de no conformidades ocasionadas por averías en aparatos y equipos, debido a varios fallos en el funcionamiento del sensor de temperatura de uno de los tanques de nitrógeno y del contador automático de células. Para subsanar estos errores se remplazó el equipo de frío defectuoso por otro nuevo y se sustituyó el conteo automático de células por el recuento manual, empleando cámaras de Neuvauer (tabla 25). En el año 2011 y 2012 se registraron gran cantidad de incidencias como consecuencia de la adaptación del BioBanco VIH a los requerimientos del Real Decreto 1716/2011, entre los que está la necesidad de recopilar los consentimientos informados de los donantes de muestras y datos (tabla 25). Durante estos dos años también se empezó a registrar, en la base de datos, información nueva que permitió detectar la existencia de varias muestras que no cumplían los requisitos de inclusión en las cohortes o estudios correspondientes (tabla 1).

Las no conformidades sobre las que se puede ejercer un mejor control son las producidas por el personal del BioBanco VIH. Las incidencias clasificadas dentro de esta categoría constituyen una evidencia del éxito o el fracaso de la implantación del sistema de gestión de calidad, considerándose como valor óptimo que menos del 20% de las no conformidades sean producidas por el personal de esta plataforma. En la gráfica 7 se representa la evolución, desde el año 2008 hasta finales del 2012, del porcentaje de no conformidades debidas al personal de este BioBanco, con respecto al total de incidencias.



Gráfica 7: Evolución del porcentaje de incidencias debidas al personal del BioBanco VIH

Hay una tendencia lineal descendente en el porcentaje de incidencias debidas al personal de esta plataforma (gráfica 7). Históricamente el porcentaje de este tipo de no conformidades se ha mantenido por debajo del 30%, alcanzándose el valor óptimo propuesto (menos del 20%) a partir del año 2009. Estos resultados indican que la aplicación de los requisitos de la Norma ISO 9001:2008 contribuye a mejorar el funcionamiento de este BioBanco.

Otra herramienta de gran utilidad para encontrar oportunidades de mejora son las revisiones del sistema por la dirección (tabla 26).

En la tabla 26 se muestra las oportunidades de mejora y las necesidades de recursos detectados en cada una de las revisiones del sistema, realizadas desde el año 2007.

Importancia en la investigación de un biobanco especializado en muestras de pacientes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)

	Oportunidades de mejora	Necesidades de recursos
Año 2007	<ul style="list-style-type: none"> - Utilizar más registros informáticos - Definir una política de copias de seguridad 	<ul style="list-style-type: none"> - Contador automáticos de células
Año 2008	<ul style="list-style-type: none"> - Incrementar las muestras de seguimiento - Reducir las incidencias de procesamiento y gestión - Mejorar el servicio de recogida de muestras en los hospitales - Hacer una verificación global de datos con las cohortes 	<ul style="list-style-type: none"> - Personal de apoyo para la gestión
Año 2009	<ul style="list-style-type: none"> - Reducir el tiempo de tramitación de solicitudes de cesión - Establecer una política de autorías - Ajustar la cantidad de muestra a almacenar por vial a las necesidades de los investigadores 	<ul style="list-style-type: none"> - Tanque de nitrógeno
Año 2010	<ul style="list-style-type: none"> - Incrementar la visibilidad del BioBanco VIH - Sustituir el fichero de información existente por una base de datos <i>on line</i> - Implementar nuevas técnicas - Mejorar el control de muestras perdidas y eliminadas - Internacionalización del BioBanco VIH 	<ul style="list-style-type: none"> - Fuentes de financiación - Reactivos para la puesta en marcha de la inmortalización de células B
Año 2011	<ul style="list-style-type: none"> - Mejorar la eficacia de la formación - Optimizar la ocupación de los equipos de frío - Mejorar el seguimiento de los objetivos de la calidad - Mejorar la comunicación entre los distintos departamentos del BioBanco VIH 	<ul style="list-style-type: none"> - Fuentes de financiación - Tanque de nitrógeno
Año 2012	<ul style="list-style-type: none"> - Establecer controles de calidad para las muestras de plasma - Renovar la página web 	<ul style="list-style-type: none"> - Fuentes de financiación - Congelador de -80°C

Tabla 26: Oportunidades de mejora y necesidades de recursos detectadas en las revisiones del sistema por la dirección

A partir del estudio de las no conformidades y del análisis global realizado en las revisiones del sistema por la dirección, se definen e implantan acciones correctivas, preventivas y de mejora. En la tabla 27 se puede observar la cantidad de acciones correctivas, preventivas y de mejora establecidas anualmente en el BioBanco VIH, desde el año 2007 hasta el 30 de junio de 2013.

	Acciones correctivas	Acciones preventivas	Acciones de mejora
Año 2007	1	0	0
Año 2008	7	3	12
Año 2009	8	2	13
Año 2010	5	0	2
Año 2011	5	1	10
Año 2012	3	2	11
Año 2013	1	2	2

*Tabla 27: Acciones correctivas, preventivas y de mejora establecidas en el BioBanco VIH
(Datos actualizados a 30 de junio de 2013)*

Las evaluaciones favorables de los investigadores y la reducción de las no conformidades, relacionadas con el personal de esta plataforma, se deben al esfuerzo que se realizó en la puesta en marcha de estas acciones encaminadas a incrementar la calidad de los servicios ofrecidos.

La eficacia del sistema de gestión de calidad implantado en el BioBanco VIH es claramente apreciable en la certificación obtenida, en la satisfacción de los investigadores con los productos ofertados y en la mejora de la eficacia y el funcionamiento de este banco de material biológico y datos asociados.

5. Discusión

5. Discusión

El BioBanco VIH se creó en el año 2004, para dar respuesta a la importancia y valor creciente adquirido por el material biológico y los datos asociados de pacientes en el estudio de cualquier patología. Para su diseño y la puesta en marcha se pensó sobre cuál sería el material biológico necesario en el futuro, en la conveniencia de disponer de muestras de seguimiento y en la sistemática a establecer para garantizar la trazabilidad y calidad de las mismas, con el fin de realizar proyectos que aportasen valor a la investigación sobre el VIH/sida.

La investigación biomédica en España ha experimentado un desarrollo importante en la última década, en cantidad y calidad, situando a nuestro país en la novena potencia mundial en producción científica. En este desarrollo ha jugado un papel decisivo el establecimiento de colaboraciones entre los investigadores y en la creación de estructuras monográficas de ámbito nacional, como el BioBanco VIH, que han contribuido a situar la investigación sobre el VIH/sida en nuestro país en una posición de alta calidad, a nivel internacional, en el ámbito científico.

La importancia adquirida por los biobancos ha hecho necesario el desarrollo de un marco normativo destinado a regular este tipo de plataformas. En España los biobancos deben cumplir las disposiciones del Real Decreto 1716/2011 y de la Ley de investigación biomédica, por los que todos los hospitales que participen en el depósito de muestras en estas plataformas deben contar con la aprobación del consentimiento informado, por parte del CEIC de su centro. El BioBanco VIH ha elaborado 12 modelos de consentimiento y asentimiento informados, adaptados a las necesidades y características de las distintas cohortes de individuos infectados por el VIH, según la vía de transmisión del virus, el momento de la infección, la progresión de la misma, la coinfección con otros virus o las características del donante VIH. La necesidad de aprobación de cada uno de los modelos de consentimiento, por los CEIC de todos los centros participantes en el depósito de material biológico en un biobanco, ralentiza la disposición de muestras y/o datos que cumplan todos los requisitos para que puedan ser cedidos a los investigadores.

El desarrollo del BioBanco VIH, diseñado conforme a lo establecido en la legislación vigente, con procedimientos definidos para el depósito y la cesión de muestras y datos, y realiza sus actividades en condiciones óptimas de bioseguridad; ha contribuido a incrementar notablemente la participación española en proyectos de investigación nacionales e internacionales.

En un entorno en el que la labor investigadora tiende cada vez más hacia la globalización, se ha generado un interés creciente por el desarrollo de proyectos cooperativos internacionales en los que se reúnen y comparten muestras y datos y en los que, en algunos casos, se requiere la participación de uno o varios biobancos. Sin embargo, aunque en la Unión Europea se ha elaborado legislación relacionada con la protección de datos y con los ensayos clínicos, no hay ninguna directiva que regule los biobancos. La falta de una normativa supranacional, que sirva como punto de partida para el desarrollo de herramientas regulatorias nacionales, ha contribuido a incrementar la heterogeneidad de la legislación y la variabilidad de los requerimientos exigibles a los biobancos entre unos países y otros.

Las incompatibilidades y diferencias existentes entre las reglamentaciones de los distintos países dificultan la interacción y cooperación internacional entre bancos de material biológico y datos asociados, ubicados en diferentes emplazamientos geográficos, y la cesión de muestras y datos a centros de investigación localizados fuera del entorno nacional del biobanco.

Por otra parte, los principios básicos de la investigación biomédica establecen que todos los protocolos de investigación deben ser revisados y aprobados por los CEIC, cuya autoridad se ejerce a nivel nacional. Actualmente no hay ningún mecanismo que permita la extrapolación de las decisiones de los CEIC nacionales a otros países o la aprobación de proyectos de investigación a nivel supranacional. Por lo tanto los participantes en proyectos de cooperación internacional tienen que solicitar la aprobación a cada uno de los CEIC de sus países correspondientes. Además, la diversidad de requerimientos normativos hace que estos comités establezcan distintos requisitos para proyectos colaborativos, de modo que sus resoluciones pueden variar de unos a otros. En estas circunstancias el proceso de investigación se ralentiza notablemente.

Ante esta problemática la Comisión Europea publicó, en el año 2012, un informe elaborado por un grupo multidisciplinar de expertos (*Expert Group on Dealing with Ethical and Regulatory Challenges of International Biobank Research*) [48] que trata los retos éticos y regulatorios del ámbito de los biobancos y recomienda a los estados miembros desarrollar un marco legal consistente y coherente a nivel internacional, para este tipo de plataformas, que garantice los derechos de los participantes en áreas como la protección de datos personales y la utilización de muestras humanas en investigación; a la vez que permita que se puedan compartir muestras y datos entre biobancos e investigadores de distintos países [49].

A pesar de las diferencias existentes en la normativa, en materia de biobancos, desarrollada por los distintos países europeos, hay una serie de requisitos comunes, entre los que cabe destacar:

- La creación de los biobancos debe ser notificada a las autoridades competentes (ministerio y agencias de protección de datos), que otorgan la acreditación para su funcionamiento, proceden a su registro y llevan a cabo el seguimiento de sus actividades.
- Estas plataformas deben ser gestionadas por personas o entidades del sector biomédico.
- En los biobancos se deben definir las medidas de control necesarias para garantizar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el depósito de material biológico. Una de estas medidas es la anonimización o codificación de las muestras y los datos almacenados.
- Es necesario establecer limitaciones o medidas especiales para la donación de material biológico a grupos de investigación localizados en países distintos al que alberga el biobanco.
- Para el depósito de muestras en estas plataformas, se debe obtener previamente el consentimiento informado de los donantes, en el que se notifica a los participantes su derecho a solicitar libremente la retirada de sus datos y muestras almacenados. En el caso del material biológico

procedente de menores o incapaces, sus padres o tutores deben firmar el consentimiento por representación.

Como se pone de manifiesto en esta Memoria, el BioBanco VIH cumple con todos los requerimientos mencionados anteriormente, a excepción del establecimiento de medidas especiales para la cesión de muestras a investigadores que trabajen fuera de España. Hasta la fecha se ha cedido material biológico a dos proyectos colaborativos en los que intervienen investigadores que desarrollan sus actividades en EE.UU y a varios ensayos clínicos realizados en laboratorios de Suiza y Francia. Por este motivo se están elaborando e implementado los procedimientos y acuerdos necesarios para que el material biológico y los datos de este BioBanco puedan emplearse en proyectos de investigación internacionales, con todas las garantías exigidas en la normativa que rige el funcionamiento de estas plataformas.

Todos los requisitos mencionados anteriormente pueden constituir el punto de partida para la definición de un marco normativo para la regulación de los biobancos a nivel europeo. Además se debe incrementar la coordinación y la colaboración entre los organismos regulatorios nacionales para eliminar trámites innecesarios y establecer las bases para la creación de órganos de gobierno a nivel supranacional.

La utilización de tecnologías de la información para fomentar las buenas prácticas y dirigir los retos éticos, legales y sociales de los biobancos tiene un potencial enorme. Uno de los grupos de trabajo del BBMRI [42] (apartado 4.3.4 de resultados) ha desarrollado una plataforma web a través de la que se comparten, discuten y validan formatos y estándares de funcionamiento relacionados con la definición de un marco regulatorio común para los biobancos. Esta aplicación pretende convertirse en una herramienta para el establecimiento y la implementación armonizada de una normativa común, para los bancos de material biológico de toda Europa, y de organismos de asesoramiento y gobernanza a nivel internacional, que faciliten la puesta en marcha de grandes proyectos colaborativos [50].

Aparte de a los requerimientos éticos, legales y burocráticos, los biobancos también deben ajustarse a los requisitos económicos que permitan asegurar su sostenibilidad. La puesta en marcha y el funcionamiento de estas plataformas requieren de una fuente estable de recursos económicos destinados a cubrir todos aquellos gastos derivados de su funcionamiento diario, entre los que cabe destacar las partidas dirigidas a hacer frente a la contratación del personal, las infraestructuras, los reactivos y consumibles, los equipos, el servicio de mensajería que se encarga del transporte del material biológico... Una de las limitaciones principales de los biobancos es que suelen estar financiados por programas de investigación de concurrencia pública que duran de tres a cinco años, pero el material que albergan tiene el potencial de abastecer a los investigadores durante mucho más tiempo. Esta carencia se ha visto acentuada por la crisis económica reciente en la que los biobancos se ven inmersos, que ha dado lugar a un importante recorte de financiación pública destinada a este tipo de plataformas. Aunque el BioBanco VIH se constituyó y ha seguido su andadura empleando financiación procedente de proyectos públicos (Red RIS, FIPSE, GESIDA...) y ha cedido y cede las muestras de forma gratuita a los investigadores, durante los dos últimos años se ha estado buscando fuentes de financiación alternativas que aseguren su sostenibilidad a largo plazo, al igual que lo están haciendo otros biobancos españoles y europeos. Una de las vías de autofinanciación consiste en que estas plataformas repercutan a sus usuarios los gastos derivados de la gestión y el tratamiento de las muestras y datos que se ceden para investigación. El BioBanco VIH está trabajando en el establecimiento de un modelo de repercusión de costes, destinado a los investigadores que solicitan sus muestras y datos asociados para proyectos de investigación, que comenzará a funcionar a partir del año 2014 y que únicamente cubre parte de los gastos derivados del tratamiento del material biológico y la información asociada. En el BioBanco VIH se gestionan muestras para ensayos clínicos, lo cual ofrece una fuente extra de financiación, sin embargo el precio que se asignó en su momento no coincide con el coste real y se están revisando las tarifas a cobrar por la prestación de estos servicios. Otra posible fuente de financiación es la cesión de los productos a la industria biotecnológica y farmacéutica, para lo que habría que establecer nuevas tarifas en las que se repercuta el coste total derivado del tratamiento de las muestras y datos de esta plataforma.

En esta Memoria se han definido los requisitos necesarios para la puesta en marcha y el funcionamiento del BioBanco VIH, sin embargo no es una estructura estanca y se ven influenciada por los cambios socioeconómicos, tecnológicos y legales. Uno de los retos permanentes de este BioBanco es adaptarse a los cambios y variaciones del entorno que le rodea, estableciendo políticas que le permitan seguir manteniendo la eficacia y eficiencia en el desarrollo de sus funciones a la vez que aseguren el cumplimiento de los requisitos éticos, legales y burocráticos exigibles a estas plataformas.

La guía de buenas prácticas para repositorios, elaborada por *International Society for Biological and Environmental Repositories* (ISBER) [51, 52] establece que para garantizar la calidad de las muestras y datos almacenados en los biobancos se debe diseñar y poner en marcha un programa de garantía de calidad y otro de control de calidad. El programa de garantía de calidad se debe basar en un sistema de gestión integrado que incluya actividades de planificación e implementación, entre las que cabe destacar la estandarización de técnicas de procesamiento de muestras. Hasta la fecha en el BioBanco VIH se han puesto a punto y estandarizado, con éxito, varias técnicas y se cuenta con los medios humanos y técnicos para la estandarización de más protocolos nuevos si, en el futuro, se incluyen procesos y tipos de muestras nuevos.

El programa de control de calidad debe incluir las actividades técnicas destinadas a medir los resultados de los procesos y productos estandarizados y a verificar que cumplen con los requerimientos establecidos. La validación de los métodos de procesamiento puede llevarse a cabo por personal de la propia plataforma y por individuos y entidades externas. Algunos controles de calidad son generales para todo tipo de muestras (identificación correcta, ausencia de contaminaciones, estabilidad...) y otros varían en función de los materiales biológicos almacenados. Según la guía de buenas prácticas de ISBER [52], el mejor método para controlar la calidad de los fluidos, como el plasma y el suero, es la medición de variables analíticas y marcadores moleculares. En el caso de las células se debe comprobar la ausencia de contaminantes, la viabilidad y la pureza celular. Por último para el ADN y el ARN es conveniente medir su integridad, fragmentación, concentración y pureza.

En el BioBanco VIH se realizan controles generales de la información asociada a las muestras. Estos controles son de gran utilidad en la detección y subsanación de errores, contribuyendo a incrementar la calidad y el valor añadido de los datos disponibles en esta plataforma (aparatado 4.2.3 de resultados).

Uno de los principales retos de los biobancos es el establecimiento de procedimientos normalizados de trabajo (PNT) que permitan eliminar la variabilidad resultante de la fase preanalítica de recogida, preparación y almacenamiento del material biológico, que son todas aquellas actividades que tienen lugar entre la toma de muestras y la realización del análisis experimental. La heterogeneidad de los procedimientos de muestreo y almacenamiento puede introducir una variabilidad significativa en la composición molecular de las muestras biológicas y, en consecuencia, interferir en el resultado experimental o afectar a su reproducibilidad. De hecho, se ha demostrado que los resultados obtenidos con colecciones de muestras biológicas retrospectivas procedentes de distintos laboratorios dependen más de factores preanalíticos que de las diferencias inherentes al material biológico [53]. En el año 2009 el grupo ISBER hizo una revisión de investigaciones realizadas con muestras biológicas almacenadas retrospectivamente, y debido a la heterogeneidad de los protocolos de recogida y almacenamiento de las muestras, no se pudieron sacar conclusiones científicas sobre la utilidad del material biológico para la identificación de biomarcadores [38]. Por tanto, la identificación de biomarcadores clínicamente relevantes sólo se puede realizar cuando las muestras biológicas se han obtenido, procesado y almacenado de acuerdo a PNT estandarizados y validados [13, 54-56].

El plasma es una muestra fundamental en la búsqueda de marcadores biológicos de enfermedades [57]. Es un líquido biológico complejo que contiene una gran cantidad de biomoléculas (proteínas, lípidos, péptidos, aminoácidos, citocinas, proteasas, enzimas, anticuerpos, etc.) entre las que se encuentran aquellas que ejercen funciones específicas y otras provenientes de secreciones celulares o de determinadas rutas metabólicas. La sangre procedente de los hospitales participantes en el depósito de material biológico en el BioBanco VIH se almacena y envía a temperatura ambiente y su procesamiento se lleva a cabo

en las 24 horas siguientes tras su extracción (apartado 3.3.2.3 de materiales y métodos). Las guías de estandarización para la manipulación de muestras de sangre establecen que el plasma o el suero se debe separar de las células en las dos horas siguientes tras la extracción, sin embargo en el BioBanco VIH esta sistemática de actuación es inviable ya que una parte importante del material biológico se envía desde hospitales y centros localizados fuera de Madrid. En un proyecto llevado a cabo por el Servicio de Ensayos Clínicos y de Estudios Epidemiológicos de la Universidad de Oxford (*Clinical Trial Service Unit & Epidemiological Studies Unit, Nuffield Department of Clinical Medicine, University of Oxford, UK*) [58], se evaluó las diferencias de los resultados obtenidos en varios componentes del plasma (alanina transaminasa, albúmina, apolipoproteína A y B...), para muestras de sangre almacenadas a temperatura ambiente y para muestras congeladas a 4°C, durante siete días, antes de proceder a la separación del plasma, y para sangre procesada inmediatamente. Los resultados de este estudio pusieron de manifiesto que, para las muestras de sangre almacenadas durante 7 días a temperatura ambiente y posteriormente procesadas para separar el plasma, la mayor parte de los parámetros analizados se mantuvieron en valores óptimos, por lo que estas muestras son válidas para la investigación. Para corroborar que el procesamiento de las muestras de sangre a las 24 de su extracción no afecta a la calidad del plasma, el personal del BioBanco VIH participa activamente en un proyecto colaborativo, llevado a cabo por varios biobancos nacionales, en el que se trata de buscar una serie de indicadores para valorar las muestras de plasma y determinar su adecuación a los métodos analíticos proteómicos. En este proyecto, entre otros factores, se evalúan una serie de variables críticas tras la extracción de la muestra sanguínea, tales como el tiempo transcurrido entre la extracción y la congelación de la muestra, el protocolo de procesamiento, la temperatura y la duración del almacenamiento o el número de ciclos de congelación-descongelación. Una vez finalizado este estudio se procederá a implantar en esta plataforma los mecanismos necesarios que permitan verificar la calidad de los viales de plasma almacenados.

La criopreservación de las CMSP se realiza para estudios prospectivos de fenotipo y funcionalidad celular en un gran número de enfermedades, entre las que se encuentra la infección por el VIH, en la que las CMSP son la principal

diana del virus. Los procedimientos implicados en el aislamiento y criopreservación de las CMSP son cruciales para obtener el máximo rendimiento en el número de células viables que mantengan sus propiedades iniciales, por lo que en el BioBanco VIH se utilizan PNT con la finalidad de minimizar la influencia del personal encargado del procesamiento en la viabilidad de las CMSP y de incrementar la precisión y exactitud de los estudios llevados a cabo con ellas [59]. Hay varios factores preanalíticos que pueden influir en la respuesta funcional de las CMSP; entre los que se encuentran las condiciones del envío y almacenamiento del material biológico, la edad de la muestra y los métodos empleados para la criopreservación y descongelación; por lo que algunos investigadores concluyen que los ensayos de inmunofenotipo, proliferación y función celular se deben hacer con muestras frescas [59-61], mientras otros defienden que se pueden utilizar las CMSP congeladas, tras la aplicación de un protocolo optimizado, en los estudios de proliferación y función inmunológicos, ya que permiten obtener resultados similares a los logrados con CMSP frescas [62, 63]. La habilidad para criopreservar CMSP y que las células T mantengan la función antigénica específica en valores similares a los de las células en fresco facilita enormemente el desarrollo de estudios clínicos e inmunológicos. M.L. Disis *et al.*, 2006 [37] demostró que la criopreservación de los linfocitos afecta a moléculas de la superficie de las células T, como CD45 Ra y Ro y CCR5, y al reconocimiento de antígenos y por ello a la respuesta a enfermedades infecciosas y a la capacidad de las células T de secretar citocinas. Por este motivo es fundamental tratar de maximizar el rendimiento del procesamiento y la criopreservación de CMSP, con el objetivo de incrementar su utilidad en los proyectos de investigación llevados a cabo con este material biológico.

En el BioBanco VIH se evalúa el rendimiento de la congelación de CMSP, para lo que se descongelan las células y posteriormente se cuentan al microscopio empleando azul tripán y cámaras de Neuvauer (apartado 3.3.2.3 de materiales y métodos). Este método de recuento permite evaluar, además de la viabilidad, la ausencia de contaminantes y la pureza celular. Investigaciones previas sugieren que para que se puedan llevar a cabo estudios funcionales con las CMSP es necesario que su viabilidad tras el proceso de criopreservación esté en torno al

60-70% [64]. Los resultados de los controles internos y de los controles llevados a cabo por los investigadores a los que se ceden muestras del BioBanco VIH ponen de manifiesto que el rendimiento de la congelación de las CMSP disponibles en esta plataforma; procesadas utilizando el PNT elaborado, estandarizado e implementado por el personal del BioBanco VIH, en el que se define el procesamiento de las muestras, la composición del medio de congelación a utilizar y el número de células a congelar por vial; oscila entre el 60% y el 70%. Sin embargo, controles llevados a cabo por personal especializado, participante en los ensayos clínicos RISVAC, dieron como resultado una viabilidad celular, tras la descongelación, superior al 80%. La variación en el rendimiento de la congelación de CMSP podría deberse a que para el control de calidad llevado a cabo por personal del ensayo clínico RISVAC02 se emplearon CMSP de donantes sanos, no VIH. Para mejorar el rendimiento de las CMSP, tras el proceso de congelación-descongelación, el BioBanco VIH ha puesto en marcha un proyecto para estandarizar un método de procesamiento, criopreservación y almacenamiento a largo plazo que garantice el suministro de material con alta calidad biológica y una viabilidad celular, tras la descongelación, superior al 80%. Este procedimiento se está realizando en CMSP de donantes sanos y de pacientes VIH.

En el BioBanco VIH únicamente se realizan controles de calidad del ADN para determinar su concentración, ya que los investigadores y organismos externos han valorado positivamente la integridad, fragmentación y pureza de este tipo de muestras. Se está trabajando en la puesta a punto un PNT para valorar la integridad, fragmentación y pureza del ADN para las muestras de este BioBanco y también para dar un servicio externo a otras instituciones o para poder llevar a cabo un intercambio de validación de muestras.

Por el momento los controles de calidad realizados a las muestras de este BioBanco por empresas o instituciones especializadas, otros biobancos, organismos y/o redes internacionales se restringen a los llevados a cabo por P3G, para las muestras de ADN, y por los ensayos clínicos RISVAC, para las de CMSP. Sin embargo, el biobanco de sida de la Universidad de California (*the University of California, San Francisco AIDS Specimen Bank*), creado en el año 1982,

envía periódicamente muestras de CMSP a *Immunology Quality Assessment Program* (IQA) y a la Universidad de San Francisco para controlar su calidad [65]. Este tipo de colaboraciones ofrecen una fuente de control alternativa y pueden ser de gran utilidad para acreditar la calidad de las muestras almacenadas en los biobancos. Por este motivo, uno de los retos planteados por el BioBanco VIH para el próximo año consiste en la búsqueda de instituciones u organismos especializados que puedan llevar a cabo controles periódicos del material biológico almacenado en esta plataforma. Además, también se tratará de implantar la sistemática necesaria para poder ofertar servicios de control de calidad de CMSP y ADN a otros laboratorios, biobancos o a la industria, debido a la experiencia adquirida y los buenos resultados obtenidos.

Una cuestión importante a tener en cuenta a la hora de realizar los controles de calidad de las muestras y datos albergados por los biobancos es la necesidad de validar los protocolos empleados para dichos controles. ISBER [51] ha desarrollado un programa para medir la competencia de los biorepositorios, a través de la evaluación de sus programas de control de calidad. Los objetivos de este programa son: permitir a los biorepositorios evaluar la eficiencia de sus controles de calidad, comparar sus resultados con los obtenidos en otros laboratorios, permitir a estas plataformas identificar errores derivados de una mala praxis de su personal o de la calibración inadecuada de sus aparatos, y proporcionar una herramienta de evaluación de calidad externa conforme a lo establecido en la Norma ISO 9001. Esta herramienta consta de un ensayo en el que se solicitan datos sobre los métodos de control de calidad de muestras empleados. Los resultados del cuestionario son enviados a cada biobanco a través de un informe que contiene una comparativa de los resultados obtenidos por otros biorepositorios, incluyendo un resumen estadístico general [65]. Durante el 2014 el BioBanco VIH tratará de acceder a este programa y obtener el informe de calidad correspondiente. En resumen, esta plataforma debe intensificar sus labores en este sector como estrategia para lograr la excelencia a través de la mejora continua, para lo que ya se han definido una serie de retos y objetivos a corto, medio y largo plazo.

La colección de muestras de pacientes infectados por el VIH y sus datos asociados, constituyen el punto de partida para la investigación traslacional. Desde su creación, en el año 2004, el objetivo principal de este BioBanco ha sido garantizar la disponibilidad, calidad y trazabilidad de muestras biológicas de pacientes VIH obtenidas mediante técnicas estandarizadas y validadas. La excelente trazabilidad de las muestras con los datos clínicos del paciente, custodiados por las cohortes, estudios y ensayos clínicos, permite realizar estudios en subgrupos de enfermos, muy bien caracterizados en distintos estadios de la enfermedad, o seguir la evolución de la infección en un grupo de individuos a lo largo del tiempo. Además, la cantidad de muestras de las que se dispone, permite a los investigadores realizar estudios con más significación estadística y científica [13]. Otra característica importante es que en este BioBanco plataforma es que en ella se pueden generar cantidades ilimitadas de material genético de los pacientes, permitiendo la utilización de estas muestras de manera infinita. Además, la implementación de la inmortalización de células B permite a este BioBanco contar con una fuente ilimitada de células.

Desde el BioBanco VIH también se ofrecen servicios de gestión de material biológico para ensayos clínicos, que aportan un valor añadido al poner a disposición de sus usuarios: un sistema de calidad operativo para la recogida y almacenamiento de las muestras con altos niveles de seguridad, personal especializado y altamente cualificado, y PNT que aseguran la viabilidad y homogeneidad de las muestras.

La aportación de este BioBanco a la comunidad investigadora sobre la infección por el VIH/sida queda patente en los proyectos de investigación, los estudios y los ensayos clínicos derivados de los productos y servicios suministrados y en las publicaciones científicas surgidas de estas investigaciones. Desde su creación, en el año 2004, hasta el 30 de junio de 2013 se cedieron 17.149 alícuotas de 8.056 muestras a 40 proyectos de investigación, que dieron lugar a 75 publicaciones con un elevado índice de impacto (IF medio = 4,722), lo cual es un indicador claro de la importancia de esta plataforma, de la calidad de su material biológico y de su elevada contribución a la investigación del VIH/sida. Por otro lado, la mayor parte de los proyectos llevados a cabo con muestras de

este BioBanco (33/40) y las publicaciones derivadas de ellos (64/75) han sido realizados por, al menos, dos grupos de investigación, lo que indica que se está contribuyendo al desarrollo de proyectos colaborativos. Además, el BioBanco VIH juega un papel muy relevante en la infección pediátrica por el VIH colaborando, de forma activa, en seis ensayos clínicos PENTA, a los que se han enviado 1.773 alícuotas de 685 muestras. También está participando en el desarrollo de una vacuna contra el VIH, a través de la cesión de 759 alícuotas de 248 muestras para los ensayos clínicos RISVAC02 y RISVAC03. La participación del BioBanco VIH en estos ensayos clínicos queda patente en la mención que se hace a varios miembros de esta plataforma en los agradecimientos de 7 artículos de los ensayos clínicos PENTA y 5 de los RISVAC, todos ellos con un alto factor de impacto (IF medio = 5,212). Esta colaboración ha incrementado la participación del BioBanco VIH en redes europeas.

Con respecto a las tareas de difusión científica, es reseñable la asistencia y participación de los trabajadores de este BioBanco en gran cantidad de reuniones, jornadas y congresos. Durante los últimos años el BioBanco VIH se ha centrado en publicaciones sobre su funcionamiento y actividades, pero no se han escrito publicaciones acerca de su potencial investigador, los estudios que está realizando o su posible papel en el desarrollo de métodos diagnósticos, por lo que un objetivo prioritario para los próximos tres años es incrementar el número y la calidad de las publicaciones propias de este BioBanco.

Además de su labor como plataforma de servicios para investigación, es importante que los biobancos puedan desarrollar sus propios estudios en colaboración con otros organismos [6]. Por este motivo en los próximos años el personal del BioBanco VIH tratará de poner en marcha nuevos proyectos colaborativos multidisciplinares como el que se está realizando, de forma conjunta con varios biobancos nacionales, para buscar indicadores que permitan valorar las muestras de plasma y determinar su adecuación a los métodos analíticos proteómicos.

En una revisión de Yvonne G. De Souza y John S. Greenspan [65], se describe la contribución del biobanco de sida de la Universidad de California al avance de la investigación científica de esta patología. Este biobanco además de su labor

como proveedor de muestras y datos para proyectos de investigación, ofrece servicios de consultoría y formación en cuestiones relacionadas con la obtención y tratamiento de muestras y fomenta las colaboraciones entre investigadores dedicados al estudio del VIH a través de proyectos traslacionales multidisciplinares. También ha colaborado con empresas biotecnológicas para el desarrollo de kits de diagnóstico de VIH. Desde el BioBanco VIH se realizará un esfuerzo por intensificar las labores docentes y de consultoría y las colaboraciones con la industria farmacéutica, como estrategias para la autofinanciación y para incrementar su contribución al desarrollo del conocimiento, en materia de biobancos y en la infección por el VIH/sida.

El trabajo cooperativo es uno de los pilares de la investigación de excelencia, debido a que es esencial para el diseño de estudios a gran escala. Por este motivo el BioBanco VIH participa en varios proyectos y estructuras cooperativas internacionales. Uno de los retos de los biobancos es poder llegar a compartir datos y muestras, lo cual: aumenta la transparencia y promueve la confianza en este tipo de plataformas, fomenta la calidad a partir de la evaluación y verificación de los productos compartidos, e incrementa su contribución al avance del conocimiento poniendo a disposición de sus usuarios mayor cantidad de muestras y datos asociados. Esto es especialmente importante en el avance del conocimiento de patologías como la infección por el VIH/sida, ya que debido al elevado número de parámetros biológicos y médicos que influyen y caracterizan esta enfermedad se precisan gran cantidad de muestras para su estudio [66].

Para poder realizar un trabajo cooperativo que resulte eficiente es necesario armonizar y estandarizar procedimientos y procesos, fomentar la compatibilidad de metodologías y desarrollar herramientas tecnológicas que puedan dar respuesta a los retos planteados por el trabajo cooperativo en red de los biobancos. La capacidad para correlacionar muestras y datos de distintos biobancos va a influir notablemente en el avance de la investigación traslacional. Por este motivo uno de los grupos de trabajo del BBMRI [42] está tratando de establecer los mecanismos y requisitos necesarios para armonizar las bases de datos de los biobancos y para crear una infraestructura, a nivel

internacional, en la que se recoja información sobre el material almacenado en cada biobanco. Para la armonización de las bases de datos de los distintos biobancos hay que definir los parámetros mínimos que se deben recoger en todos ellos. Esta armonización está resultando bastante compleja ya que cada área médica precisa de información específica, por lo que será necesario contar con la colaboración de grupos de expertos especializados en cada área [67].

Hasta la fecha la contribución del BioBanco VIH al avance del conocimiento se ha centrado en su participación activa en eventos de índole científica y, fundamentalmente, en la cesión de muestras a investigadores y en la colaboración en ensayos clínicos para el estudio de la infección por el VIH/sida. Nuestro próximo objetivo es seguir manteniendo la misma actividad, en lo que se refiere a la cesión de material biológico para investigación, y tratar de dar un salto cualitativo hacia: la puesta en marcha de proyectos propios y la participación activa en estudios cooperativos, el establecimiento de colaboraciones con la industria farmacéutica y biotecnológica, y la intensificación de la tarea divulgativa, la docencia y las labores de consultoría. En cuanto a la cooperación internacional, aún queda un largo camino por recorrer en esta materia y esta plataforma tratará de participar en todas aquellas iniciativas llamadas a construir los cimientos de los biorecursos del futuro.

La implementación y el mantenimiento de sistemas de gestión de calidad en los biobancos contribuyen a su sostenibilidad a largo plazo, ya que fomentan la prestación de servicios de alta calidad, incrementando la viabilidad y utilidad de las muestras y datos asociados disponibles en estas plataformas. Por este motivo en la mayoría de los biobancos se han establecido PNT y programas de control de calidad. Sin embargo, para asegurar que estas actividades se llevan a cabo correctamente y garantizar la obtención de los resultados deseados es conveniente que estas plataformas se sometan a un proceso de certificación.

En los últimos años se han desarrollado varias iniciativas para crear programas de certificación específicos para biobancos, entre los que cabe destacar los diseñados por *the College of American Pathologist (CAP)* y *the Canadian Tumour Repository Network (CTRNet)*. El programa de certificación creado por CAP se basa en el análisis de parámetros como el etiquetado y registro de las muestras,

los procedimientos empleados para su tratamiento, la calidad de los productos obtenidos y los controles de los equipos de almacenamiento, con la finalidad de garantizar el respeto al donante y la calidad de las muestras y datos asociados disponibles en los biobancos [65]. Por su parte el programa desarrollado por CTRNet es un sistema especialmente diseñado para los biobancos canadienses, es aplicable a aspectos de gestión y también de calidad y se basa en la formación del personal y la autoevaluación, para proporcionar los fundamentos y fomentar la adopción de normas más estrictas que pueden mejorar la calidad de la investigación [68]. A pesar de las ventajas que ofrecen los programas de certificación específicos para biobancos el escaso recorrido de este tipo de iniciativas y su carácter local, hacen que a día de hoy los biobancos prefieran optar por sistemas de gestión de calidad basados en normas internacionales como la *OECD Good Practices* o la Norma ISO 9001 [50], que es la implementada por muchos biobancos europeos, como el *UK DNA Banking Network*, para dar consistencia a la gestión de sus productos [65].

La Norma ISO 9001 define los requisitos a cumplir por un sistema de gestión de calidad y requiere para su certificación el dictamen favorable de un organismo externo e independiente, lo cual otorga mayor credibilidad al proceso y favorece su implantación siguiendo métodos más estrictos y validados. Es una norma genérica y permite la introducción, eliminación y modificación de procesos, facilitando la adaptación de los biobancos a las necesidades de sus usuarios y a los cambios producidos en su entorno. Otro de sus puntos fuertes es que promueve el desarrollo de un sistema de gestión de calidad en todos los niveles, lo que mejora la eficacia de los procesos realizados en los biobancos. Esta norma tiene carácter internacional y está armonizada con otros estándares internacionales, facilitando de este modo la cooperación entre organismos de distintos países y simplificando la administración del entorno de calidad [69].

El BioBanco VIH está certificado en la Norma ISO 9001, desde el año 2008 y cumple con todos los estándares exigidos por esta norma y con los requisitos establecidos, en materia de gestión de calidad, en la guía de buenas prácticas para biorepositorios elaborada por ISBER (detección de no conformidades, definición de las responsabilidades del personal, descripción y documentación

de procesos, mantenimiento de registros de control de sus actividades...) [51, 52]. El sistema de gestión de calidad implantado en este BioBanco se ha ido optimizando y haciendo más eficiente hasta llegar a estar perfectamente adaptado a sus necesidades y totalmente integrado en su funcionamiento. Su éxito ha permitido a esta plataforma detectar sus puntos débiles, sus oportunidades de mejora y sus fortalezas, sentando las bases para la mejora continua y sirviendo como herramienta para lograr la excelencia.

A pesar de las ventajas ofrecidas por la Norma ISO 9001, ésta es una norma genérica que no evalúa procesos ni aspectos específicos de los biobancos como son el cumplimiento de los requisitos que afectan a estas plataformas, la idoneidad de los procesos técnicos empleados para la recepción, tratamiento, almacenamiento y cesión de las muestras y datos asociados, ni la calidad del material almacenado. Por este motivo una buena iniciativa que se podría promover desde el BBMRI es el diseño de un programa de certificación específico para biobancos, como medida para garantizar la armonización y la calidad de los productos ofrecidos por estas plataformas.

A falta de un programa de certificación dirigido a los biobancos, estas plataformas deben definir e implementar una sistemática de trabajo que permita la autoevaluación de los procesos y aspectos específicos de sus actividades y recurrir a organismos externos e independientes que verifiquen su correcto funcionamiento. A día de hoy el cumplimiento de los requisitos establecidos para los biobancos es evaluado por sus comités externos y por las autoridades competentes encargadas de otorgar la concesión para su constitución y funcionamiento. En cuanto a la adecuación de los procesos técnicos empleados para el tratamiento de las muestras y datos y la idoneidad de los productos obtenidos, su evaluación se puede llevar a cabo a través de controles internos, realizados por personal de la propia plataforma, y de controles externo, llevados a cabo por entidades independientes.

El BioBanco VIH seguirá empleando el sistema de gestión de calidad implementando y adaptando su estructura y funcionamiento a las necesidades de esta plataforma y a los cambios que se produzcan en el entorno socioeconómico, legal, político y tecnológico que la rodea. En los próximos años

se dedicará especial atención al estudio de las tecnologías y procesos empleados por otros biobancos, y en especial por aquellos de prestigio reconocido a nivel internacional, como medio para optimizar los procesos de esta plataforma y mejorar la calidad de los productos y servicios ofrecidos a sus usuarios. Para ello un reto a medio plazo es tratar de integrarse en el grupo de trabajo 3 del BBMRI [42], uno de cuyos objetivos es definir una serie de recomendaciones para la recepción, el procesamiento y el almacenamiento de las muestras.

6. Conclusiones

6. Conclusiones

Las conclusiones de esta Memoria son:

1. Se han diseñado herramientas y estándares nuevos, basadas en procesos dinámicos, que permiten la adaptación del BioBanco VIH a las nuevas necesidades de la investigación biomédica y a los cambios en el entorno socioeconómico, ético-legal y político que le rodea, permitiendo llevar a cabo sus objetivos y funciones.
2. El BioBanco VIH garantiza la calidad de sus muestras biológicas y datos clínicos asociados, para llevar a cabo proyectos de investigación de gran nivel y ensayos clínicos a nivel nacional e internacional, en los que participan no sólo hospitales sino también Universidades y Centros de Investigación.
3. El BioBanco VIH juega un papel fundamental en el desarrollo de proyectos cooperativos internacionales, en los que es necesario reunir y compartir gran cantidad de muestras y datos.
4. En el BioBanco VIH se lleva a cabo la estandarización de técnicas solicitadas por los investigadores, tales como obtención y conservación de CMSP, susceptibles de ser utilizadas en vacunas u otros estudios, y la immortalización de célula B.
5. La contribución del BioBanco VIH al avance científico queda patente en la cantidad y calidad de los artículos científicos publicados con sus muestras y datos, que no se hubieran podido realizar sin la aportación de esta plataforma, y en su participación en programas y redes cooperativas internacionales.
6. El sistema de gestión de calidad, basado en la norma UNE-EN ISO 9001:2008, implantado en este BioBanco, permite detectar puntos débiles,

oportunidades de mejora, amenazas y fortalezas y emprender las acciones necesarias para lograr la excelencia a través de la mejora continua.

7. Anexo 1

7. Anexo 1

Documento 1: Responsabilidades y funciones de los integrantes de la estructura jerárquica del BioBanco VIH

El Titular del BioBanco VIH es la persona física o jurídica responsable de su funcionamiento. Se encarga de todos los trámites relacionados con la autorización y constitución de la plataforma, así como con la modificación de la concesión o el cierre del mismo, en caso de ser necesario.

El Director Científico de esta plataforma es la persona física que debe cumplir con los requerimientos establecidos, para este puesto, por la legislación vigente en materia de biobancos. Entre las responsabilidades de la Dirección Científica del BioBanco VIH cabe destacar:

- mantener un registro de actividades de esta plataforma;
- garantizar la calidad, la seguridad y la trazabilidad de los datos y muestras biológicas almacenados y de los procedimientos asociados al funcionamiento del BioBanco VIH;
- elaborar un informe anual de actividades, que se debe poner a disposición de la autoridad que otorgó la concesión para la creación de este BioBanco;
- atender las consultas o reclamaciones que puedan dirigirse a esta plataforma;
- dirigir la gestión ordinaria del BioBanco VIH;
- gestionar la cesión y el depósito de muestras y datos;
- elaborar y actualizar la memoria descriptiva del BioBanco VIH;
- buscar y definir los medios para involucrar a todo el personal de la organización;

- asegurarse de la identificación y el cumplimiento de los requisitos del usuario y de los requisitos legales y reglamentarios de aplicación en el BioBanco VIH;
- informar al personal de esta plataforma de la importancia de satisfacer los requisitos del usuario y los impuestos por la normativa vigente;
- establecer una política de calidad adecuada que se dirija a la mejora continua y que sirva de punto de partida para la definición y la revisión de los objetivos de la calidad del BioBanco VIH;
- asegurarse de que la política de calidad es difundida y entendida por todo el personal y cerciorarse de que se revisa periódicamente para su continua adecuación;
- definir los objetivos de calidad y asegurarse de que se establecen en las funciones y los niveles pertinentes;
- llevar a cabo las revisiones por la dirección;
- asegurar la disponibilidad de recursos, humanos y materiales, suficientes;
- asegurarse de que las responsabilidades y autoridades de la plantilla están definidas y son comunicadas al personal del BioBanco VIH;
- asegurarse de que se establecen los procesos de comunicación necesarios para garantizar la eficacia del Plan de Gestión de la Calidad; y
- representar al BioBanco VIH y promover su visibilidad.

Cada biobanco debe estar adscrito a dos comités externos, uno científico y otro de ética.

El Comité Científico Externo del BioBanco VIH está formado por un grupo de 9 expertos independientes, cuyas actividades e intereses son ajenos a este banco de material biológico y datos. Las principales funciones del Comité Científico Externo del BioBanco VIH son:

- realizar la evaluación científica de las solicitudes de cesión de muestras y datos asociados, destinadas a esta plataforma;
- asesorar a la Dirección sobre aspectos científicos relacionados con: los mecanismos que permiten garantizar la calidad, seguridad y trazabilidad de los datos y muestras almacenados; el funcionamiento del BioBanco VIH...; y
- asistir a la Dirección Científica sobre las cuestiones que ésta someta a su consideración.

Por otra parte, el BioBanco VIH está adscrito al Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del HGUGM, que es el que hace las funciones del Comité Ético Externo del BioBanco VIH. Este comité está integrado por un grupo de 21 expertos y sus funciones son:

- realizar la evaluación ética de las solicitudes de cesión de muestras y datos asociados, destinadas al BioBanco VIH;
- asesorar a la Dirección Científica sobre aspectos éticos relacionados con: los mecanismos que permiten garantizar la calidad, seguridad y trazabilidad de los datos y muestras almacenados; el funcionamiento del BioBanco VIH ...;
- decidir los casos en los que es imprescindible el envío individualizado de información al sujeto fuente, en relación con las previsiones de cesión de sus muestras y con los resultados de los análisis realizados cuando puedan ser relevantes para su salud; y
- asistir a la Dirección Científica sobre las cuestiones que ésta someta a su consideración.

El Grupo Coordinador del BioBanco VIH está integrado por un representante de cada una de las cohortes y estudios de muestras y datos integrados en esta plataforma, por el Responsable de Gestión y Calidad y por la Dirección Científica. Este grupo se reúne periódicamente y su principal función es asistir a la Dirección Científica en sus funciones y participar en la toma de decisiones de

aspectos relevantes relacionados con la organización y el funcionamiento de BioBanco VIH.

El Responsable de Fichero es el encargado de:

- atender las solicitudes de ejercicio de los derechos de acceso a sus datos personales, rectificación, cancelación u oposición, formulados por los donantes;
- proteger la confidencialidad de los datos recogidos en el BioBanco VIH;
- velar por el correcto registro y mantenimiento de la información asociada a las muestras y datos almacenados en esta plataforma; y
- garantizar el registro de la base de datos en los organismos designados por la normativa legal vigente.

Las responsabilidades del personal que desempeña sus funciones en las distintas áreas del BioBanco VIH son:

- velar por el correcto funcionamiento de esta plataforma;
- velar por el mantenimiento y la mejora continua de la calidad en el BioBanco VIH;
- asistir en sus funciones a la Dirección Científica, al Responsable de Fichero y al Grupo Coordinador;
- participar en la detección de problemas y necesidades y en la gestión de su solución;
- detectar necesidades de personal e infraestructuras;
- mantener una comunicación abierta y continua con el resto del personal del BioBanco VIH;
- gestionar la política de autorías;
- coordinar la cesión y el depósito de muestras y datos;

Importancia en la investigación de un biobanco especializado en muestras de pacientes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)

- gestionar y supervisar la consolidación de los datos asociados a las muestras con los hospitales y las cohortes, estudios y ensayos clínicos;
- recepcionar, comprobar, registrar, procesar, almacenar y ceder las muestras y los datos disponibles en el BioBanco VIH;
- proteger la confidencialidad de los datos recogidos en el BioBanco VIH;
- velar porque las muestras y datos cumplan con los estándares de calidad establecidos y gestionar los controles de calidad;
- llevar a cabo un seguimiento continuo de las infraestructuras y velar por el correcto cuidado, reparación y mantenimiento del aparataje del BioBanco VIH;
- hacer un seguimiento exhaustivo de los proveedores y de los productos entregados en este BioBanco;
- detectar y comunicar a la Dirección Científica las carencias de formación;
- estandarizar e implementar las nuevas técnicas necesarias para el correcto funcionamiento del BioBanco VIH; y
- contribuir a la internacionalización y visibilidad de esta plataforma.

Documento 2: Acuerdo de depósito del BioBanco VIH

BioBanco VIH

Madrid, a de de

Acuerdo entre y la PLATAFORMA DE LABORATORIOS – BioBanco VIH para el envío y almacenamiento de muestras sanguíneas de pacientes incluidos en, cuyo/s coordinador/es es/son

1. Centros sanitarios y personal que envían muestras al BioBanco

A la fecha del presente acuerdo forman parte de este estudio los hospitales que figuran en el Anexo 1, en el que se detallan, además, las personas de contacto que recibirán las instrucciones de extracción, identificación y tratamiento de muestras para el envío al BioBanco VIH.

2. Número de pacientes a enviar al BioBanco VIH

El número de donantes que prevé incluir en su base de datos es de por año. El número de donantes de los que el BioBanco VIH almacenará muestras biológicas será de un máximo de por año.

3. Consentimiento Informado

Todos los donantes cuyas muestras biológicas estén depositadas en el BioBanco VIH deberán conocer y firmar el Consentimiento Informado y, en su caso, el Asentimiento Informado que se establezca para cada caso por parte de.....y/o el BioBanco VIH (formato BB F2) siendo responsabilidad de..... la difusión del mismo y las tareas a realizar para que este requisito se cumpla.

El registro del Consentimiento Informado y, en su caso, del Asentimiento Informado quedará incluido dentro de la documentación clínica del paciente y custodiado por el centro y/o investigador que reclute el paciente para este estudio. El investigador que reclute al paciente entregará al donante una copia de este registro y enviará al BioBanco VIH un duplicado del mismo.

El BioBanco VIH se reserva la solicitud de realización de auditorías para comprobar que los consentimientos originales se almacenan junto con la historia clínica del paciente.

4. Identificación del paciente y sus muestras

Todas las muestras que se reciban y depositen en el BioBanco VIH serán, a efectos del mismo, codificadas, de forma que los investigadores a los que se ceda el material biológico no reciban información alguna sobre los donantes, que permita su identificación.

El Consentimiento Informado de los donantes o sus representantes legales y, en su caso, el Asentimiento Informado, en el que se incluye su nombre y apellidos, será incorporado, por el personal del BioBanco VIH, a un fichero automatizado de carácter confidencial debidamente inscrito en la Agencia Española de Protección de Datos, conforme a los términos establecidos en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, cuya titularidad corresponde al Hospital General Universitario

Gregorio Marañón. En el BioBanco VIH existe una persona “responsable del fichero”, que custodiará los datos asociados a las muestras.

Por su parte, los datos clínicos y analíticos de los donantes serán recopilados y custodiados por Toda esta información estará registrada en un fichero automatizado de carácter confidencial debidamente inscrito en la Agencia Española de Protección de Datos, conforme a los términos establecidos en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, cuya titularidad corresponde a..... El coordinador de garantiza que los investigadores a los que se ceda el material biológico no recibirán información alguna que permita identificar a los donantes.

La trazabilidad de las muestras biológicas y la información depositada en la base de datos dese establecerá por los coordinadores del dicho estudio.

5. Muestras biológicas a almacenar

Por cada paciente de se extraeráml de sangre

Cumpliendo con el volumen de sangre extraído, se almacenarán por cada muestra:

Muestra	Código	Identificación de tubos	Nº alícuotas	Cantidad	Temperatura	Tiempo

6. Calendario de extracción y recogida de muestras

El responsable de la recogida de muestras en el hospital se pondrá en contacto con el BioBanco VIH para establecer un calendario de recogida de muestras para cada centro participante, con la finalidad de optimizar los recursos, de forma que las muestras depositadas en el BioBanco VIH tengan información clínica y analítica asociada en la base de datos del estudio. Este calendario se entregará con un mes de antelación sobre la fecha establecida de recogida para que el responsable realice su difusión.

7. Actuaciones en caso de contingencia

El BioBanco se deshará de las muestras depositadas por:

- 7.1. Carecer de una información clínica y analítica asociada que sea trazable. El BioBanco establecerá procedimientos para la comprobación de que las muestras depositadas tienen asociada información. En caso de ausencia de información o de procedimientos que aseguren la trazabilidad de dicha información, el BioBanco puede decidir, previo informe al Coordinador de o en quién éste haya delegado el desecho de las muestras depositadas.
- 7.2. Solicitud del donante, para así contemplar entre otros, el derecho de los pacientes a la retirada del material biológico depositado en el BioBanco. En este caso, una vez desechadas la muestras, se enviará informe al Coordinador de o en quien éste haya delegado.
- 7.3. En caso de producirse cualquier contingencia que pudiera ocasionar una ruptura de la cadena de conservación que afecte a la validez científica del material biológico almacenado, no derivándose, en este caso, responsabilidad alguna por estas circunstancias. Ante estos

hechos, se avisará de la incidencia al responsable del envío de muestras del centro que haya mandado el material biológico.

8. Cesión de las muestras depositadas en el BioBanco VIH

El material biológico depositado en el BioBanco VIH se cederá a aquellos investigadores que lo soliciten, para proyectos previamente aprobados por el Comité Científico y el Comité Ético del BioBanco.

Las decisiones negativas de los Comités Científico y Ético de los biobancos son vinculantes, por lo que en este caso no se cederá el material biológico. Sin embargo, aunque los comités den su aprobación para la cesión de muestras, el biobanco puede oponerse a la misma. La decisión negativa de cesión de material biológico del BioBanco VIH a un proyecto de investigación, se justificará indicando al solicitante las causas de dicha determinación.

Manifiestan su acuerdo, aceptando las responsabilidades de actuación que aquí se describen, firmando el presente documento, en Madrid a..... de de

Por

Por la Plataforma de Laboratorio-
BioBanco VIH.

Dr.

Dra. M^a Ángeles Muñoz-Fernández

Documento 3: Acuerdo de cesión del BioBanco VIH

BioBanco VIH

Madrid, a de de

Acuerdo entre EL INVESTIGADOR/A, Dr/a....., LA COHORTE/ESTUDIO/COLECCIÓN/ENSAYO CLÍNICO..... y el BIOBANCO para la cesión de datos y/o muestras almacenados en el BioBanco y pertenecientes a pacientes incluidos en LA COHORTE/ESTUDIO/COLECCIÓN ENSAYO CLÍNICO, por el que se establece:

1. Motivo de la cesión de muestras

El investigador/a mencionado se compromete a la utilización de los datos y/o muestras cedidos dentro del proyecto de investigación titulado “.....” que ha sido evaluado por los Comités Externos del BioBanco favorablemente.

2. Datos y/o muestras solicitadas

Para el proyecto de investigación mencionado se procederá a ceder Simultáneamente se comunicará a la COHORTE/ESTUDIO/COLECCIÓN/ENSAYO CLÍNICO el inicio de la cesión y el código de identificación de los datos y/o muestras enviados al investigador.

3. Compromiso que adquiere el investigador

- 3.1. Los investigadores se comprometen a la utilización de los datos y/o muestras con los fines exclusivos de la investigación antes mencionada, estando prohibida su utilización para cualquier otro fin que no sea el estipulado en el proyecto citado en el apartado 1.
- 3.2. Los investigadores se comprometen a asegurar la trazabilidad de los datos y/o muestras y a garantizar la disponibilidad de la información genética validada y relevante para la salud del donante que, en su caso, se obtenga del análisis de los mismos.
- 3.3. A efectos del equipo investigador y el estudio a realizar, los datos y/o muestras cedidos son codificadas, no disponiendo en ningún caso del sistema de codificación que pudiera llevar a la identificación del paciente. El BioBanco o la Cohorte/Estudio/Colección/Ensayo Clínico promotor/a del depósito y firmante del Acuerdo de Depósito y de este Acuerdo de Cesión, establecerá el procedimiento más adecuado para la gestión de la información clínica asociada a las muestras, sin que éste incluya el código de identificación del paciente.
- 3.4. Los objetivos para los que se requieren los datos y/o muestras serán:
 - a.
 - b.
 - c.
- 3.5. Los investigadores harán uso exclusivo de los datos y/o muestras para dar cumplimiento a los objetivos fijados en el impreso para la solicitud de cesión de muestras al BioBanco (formato BB F7), que quedan reflejados en el punto 3.4 de este Acuerdo de Cesión y para lo cual se ha emitido el informe favorable.
- 3.6. Si se produjera un excedente de muestra, los investigadores no deberán ceder éste a otro investigador o grupo de investigación. Este

excedente se enviará al BioBanco que decidirá si proceder a su destrucción o a su almacenamiento, previo control de calidad que garantice la viabilidad del material biológico.

- 3.7. Los investigadores deberán comunicar al BioBanco cualquier cambio que se produzca en el objetivo de la investigación para la que se solicitaron los datos y/o muestras, o bien, en caso de excedente, cualquier nuevo proyecto de investigación que se realizará con el mismo y que requerirá la aprobación previa del BioBanco.
- 3.8. Los investigadores se comprometen a cumplir tanto con lo estipulado en el reglamento interno de funcionamiento del BioBanco, en lo que se refiere a la cesión de muestras biológicas; como con la política de autorías del BioBanco, que se adjunta como anexo a este acuerdo de cesión. (Anexos 4 del Sistema de Gestión de Calidad: *Políticas de autorías del BioBanco*).
- 3.9. El investigador se compromete a comunicar los hallazgos del estudio de investigación, enviando al BioBanco un resumen de resultados con periodicidad mínima anual. En caso de publicación, el BioBanco recibirá un borrador de las publicaciones que se generan con los datos y/o muestras entregados, para un adecuado seguimiento de los resultados obtenidos con los mismos.
- 3.10. El investigador se compromete a depositar en el biobanco los datos de interés derivados de los análisis realizados en el material biológico cedido, tras la explotación de los mismos y su publicación. Con dicha información se irá generando una base de datos que será de gran utilidad para futuros estudios que se quieran realizar con las mismas muestras. De este modo se evitará la duplicidad de esfuerzos y se aportará al material biológico del biobanco un gran valor añadido.

El BioBanco informará a los investigadores, que hayan cedido los datos derivados de los análisis realizados con el material biológico, de los proyectos en los que se solicite y se ceda dicha información.

Los investigadores que empleen los datos cedidos por otros grupos citarán, en los artículos en los que se use dicha información, la publicación en la que se describen los mencionados datos.

4. Evaluación y seguimiento

El BioBanco se reserva el derecho de recabar informes al equipo investigador a cerca de la utilización de los datos y/o muestras y realizar un seguimiento de los resultados obtenidos con las mismas, según el Procedimiento BB P8 del Sistema de Gestión de Calidad del BioBanco: Seguimiento de la investigación.

5. Incumplimiento de los compromisos adquiridos por parte del investigador

En caso de incumplimiento de lo citado en el punto 3, se informará a los Comités Externos del BioBanco para el desarrollo de las acciones pertinentes.

6. Calendario de envío de las muestras

El BioBanco se compromete a iniciar la preparación de los datos y/o muestras para la recogida por el investigador, lo antes posible tras la firma de este acuerdo.

La recogida de las muestras en el BioBanco será por cuenta de los investigadores y se realizará en la fecha que se acuerde. En ningún caso, el BioBanco se hará cargo de los gastos derivados del envío de las muestras al investigador.

El investigador principal del proyecto titulado “.....” ha confirmado que dicho proyecto ha sido previamente aprobado por un Comité de Ética de la Investigación Clínica.

Importancia en la investigación de un biobanco especializado en muestras de pacientes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)

Manifiestan su acuerdo, aceptando las responsabilidades de actuación que aquí se describen, firmando el presente documento, en Madrid, a.....de.....de..... .

El Investigador/a

Por la cohorte/estudio/colección/
Ensayo Clínico.....

Dr/a.

Dr.

Por el BioBanco

Dra. M^a Ángeles Muñoz-
Fernández

Documento 4: Modelo de repercusión de costes del BioBanco VIH para las muestras depositadas en régimen de biobanco que quedan a disposición de la comunidad investigadora

PRECIOS UNITARIOS POR ALÍCUOTA						
Tipo de muestra	Coste de recepción y procesamiento /alícuota	Coste de almacenamiento /alícuota	Coste de gestión y envío /alícuota	Coste total /alícuota	Coste /alícuota para investigadores de la Red RIS	Coste /alícuota para investigadores no asociados a la Red RIS
Muestras de pacientes CoRIS (excepto ADN)	7,86 €	59,06 €	5,92 €	72,84 €	14,57 €	36,42 €
Muestras de pacientes LTNP-RIS (excepto ADN)	7,86 €	59,06 €	5,92 €	72,84 €	14,57 €	36,42 €
Muestras de pacientes PHI-RIS (excepto ADN)	7,86 €	59,06 €	5,92 €	72,84 €	14,57 €	36,42 €
Muestras de pacientes EC-RIS (excepto ADN)	7,86 €	59,06 €	5,92 €	72,84 €	14,57 €	36,42 €
Muestras de pacientes CoRISpe (excepto ADN)	7,86 €	59,06 €	5,92 €	72,84 €	14,57 €	36,42 €
Muestras de pacientes FIPSE TOH-VIH (excepto ADN)	9,98 €	59,06 €	5,92 €	74,96 €	14,99 €	37,48 €
Muestras de pacientes Gesida 3603b (excepto ADN)	5,79 €	59,06 €	5,92 €	70,77 €	14,15 €	35,38 €
Muestras de ADN de todas las cohortes	12,32 €	59,06 €	5,92 €	77,30 €	15,46 €	38,65 €

Documento 5: Política de autorías del BioBanco VIH

Como se establece en las guías de política de autorías, los firmantes de un artículo deben haber realizado una contribución significativa y tener una presencia activa en al menos alguna de las siguientes fases del trabajo de investigación:

- Generación de la pregunta
- Definición de hipótesis y objetivos
- Diseño clínico y/o experimental
- Aportación y recogida de materiales
- Participación en la recogida de datos
- Realización de experimentos, discusión, escritura y revisión crítica del manuscrito

Asimismo, aquellas contribuciones realizadas por personas, instituciones o estructuras científicas (cohorte, biobancos, repositorios) que incluyen materiales publicados, muestras de pacientes, información clínica relevante y la colaboración de los enfermos, debe ser considerada en los agradecimientos.

De la misma manera, en el apartado de pacientes y métodos debe figurar el origen de las muestras y datos que se utilizan en el estudio. La referencia al origen de estos materiales pueden ser igualmente personas concretas, instituciones o estructuras científicas.

Teniendo en cuenta este marco general que diferencia entre autorías, agradecimientos y origen de los materiales existen situaciones en que la contribución en materiales, muestras clínicas o información sobre pacientes representa una parte significativa del propio trabajo, o en otras palabras la realización del trabajo sería imposible sin dicha aportación. Por ese motivo las siguientes situaciones son frecuentes y reales en los trabajos que se publican:

- Es habitual incluir en la publicación científica a investigadores de otros grupos que han aportado materiales científicos ya publicados pero que tienen un valor único y que no pueden obtenerse de otras fuentes.
- A veces se solicitan datos o muestras de pacientes a grupos clínicos sobre los que se realiza la práctica totalidad de un trabajo y es también práctica habitual incluir a estos colaboradores como co-autores del trabajo.
- En otras ocasiones la aportación es menor: información complementaria o aporte de muestras y materiales que son fácilmente obtenibles de varias fuentes y que por tanto representan un valor añadido importante pero no tan esencial como las situaciones previamente descritas. En este caso dicha colaboración es reseñada en los agradecimientos y no forma parte del grupo de autores.

Teniendo en cuenta las consideraciones previas, ante una solicitud de material por parte de un investigador, al BioBanco VIH, el Comité Científico deberá definir si el proyecto se encuadra en una de las siguientes categorías:

- Proyectos en que se solicitan materiales “menores” al BioBanco VIH. En la definición de “menores” se consideraría la solicitud de un número pequeño de muestras generales, o muestras controles para determinados trabajos. Se dan algunos ejemplos:
 - Caso en que se solicita un número reducido de muestras de pacientes con evolución típica en el desarrollo de la enfermedad, como control de un grupo de pacientes no obtenidos de BioBanco VIH.
 - Muestras de un número limitado de pacientes sin rasgos especiales, para estudiar determinadas características del virus o del hospedador: tropismo, expresión de receptores...

En este caso debe considerarse la inclusión del BioBanco VIH en la sección de *Pacientes y métodos* y de *Agradecimientos* según las fórmulas expresadas en el Apartado I

- Proyectos en que se solicitan materiales “mayores o esenciales” al BioBanco VIH. En este caso se incluyen, esencialmente, dos tipos de solicitudes:
 - Un número elevado de muestras de las distintas Cohortes de la Red de Investigación en SIDA (RIS), sobre las que se van a estudiar las preguntas esenciales del estudio propuesto: estudio de la prevalencia de subtipos, resistencias primarias, otras co-infecciones, características fenotípicas de las poblaciones linfoides, tropismo...
 - Un número significativo de muestras de las Cohortes especiales de pacientes recogidos en BioBanco VIH (LTNPs, rápidos progresores, infección reciente, escasos repobladores...), que también constituyen el núcleo del material sobre el que el investigador realizará las preguntas de su trabajo: análisis genéticos, características fenotípicas del virus, factores del hospedador, respuesta inmune...

En este caso debe considerarse la inclusión de los grupos que aportan las muestras, como co-autores del artículo y la inclusión del BioBanco VIH en las secciones de *Pacientes y métodos* y *Agradecimientos* según las fórmulas expresadas en el Apartado II. En situaciones excepcionales y siempre y cuando el BioBanco haya participado activamente en el estudio realizando tareas más allá de la propia cesión de las muestras, el Comité Científico puede contemplar la posibilidad de incluir a personal del BioBanco VIH como co-autor del artículo.

La autoría cumplirá los siguientes criterios:

- En ningún caso los autores incluidos ocuparán lugares preferentes en la publicación (tres primeros autores o último autor).
- A criterio del Comité Científico del BioBanco y en función de la calidad y el número de muestras solicitadas, se incluirán entre uno y tres responsables clínicos, que participen en el suministro de muestras a BioBanco VIH, de forma rotatoria. En caso de considerarse oportuno también se puede incluir una persona del equipo del BioBanco VIH.
- El Comité Científico del BioBanco elabora periódicamente un listado para cada cohorte en el que se establece el orden de participación de los centros como co-autores de las publicaciones (Formato BBF13: Listado de centros participantes en coautorías). La obtención de dichos listados se llevará a cabo según se indica en el Anexo 6: *Parámetros para definir la participación de los centros en autorías*.
- Durante la fase de evaluación, el Comité Científico del BioBanco asignará a cada proyecto el/los grupo/s clínicos que van a participar en las autorías. Esta decisión se pondrá en conocimiento tanto del investigador como del/de los grupos clínicos que aparecerán como co-autores para que estos puedan, si lo desean, implicarse de forma más activa en el estudio.
- En los protocolos de cesión se establecerá claramente la política de autorías y agradecimientos, previamente definida en función del tipo de trabajo propuesto, y el investigador deberá mostrar su acuerdo con esta condición para que las muestras sean cedidas por el BioBanco VIH.
- El o los manuscritos a los que en su caso de lugar el trabajo serán enviados al Coordinador del BioBanco VIH que los transmitirá para su lectura a los autores del artículo, pertenecientes al BioBanco VIH o a los centros colaboradores. En un plazo máximo de una semana

deberán manifestar su conformidad o aportar las modificaciones que consideren pertinentes para generar la versión final del manuscrito. La ausencia de respuesta en este plazo será considerada como aceptación del borrador en los términos enviados.

- El incumplimiento de los compromisos adquiridos por el investigador será objeto de sanción por parte del Comité Científico del BioBanco VIH.
- Estas guías de autoría y su justificación serán publicadas en el apartado correspondiente de la intranet de la página web de la RED RIS.

El Comité Científico del BioBanco VIH clasificará los proyectos presentados en las dos categorías previas y dicha decisión será irrevocable.

APARTADO 1

Referencias que deben constar en aquellos proyectos en que se solicitan materiales “menores” al BioBanco

Los investigadores se comprometen a introducir en los manuscritos generados a partir de este trabajo las siguientes referencias utilizando las fórmulas y criterios recogidos que se muestran a continuación. También se debe incluir en la bibliografía del artículo la referencia a la publicación del BioBanco que corresponda en cada caso:

Para las muestras de adultos:

- Materiales y métodos:
 - **Español:** “Las muestras biológicas de los pacientes incluidos en el estudio fueron cedidas generosamente por el BioBanco VIH integrado en la Red de Investigación en SIDA (RIS)¹. Las muestras fueron procesadas y congeladas inmediatamente tras su recepción siguiendo protocolos habituales. Los pacientes que participaron en el estudio otorgaron su consentimiento informado escrito y los protocolos fueron aprobados por los comités éticos correspondientes.”
 - **Inglés:** “Samples from patients were kindly provided by the HIV BioBank integrated in the Spanish AIDS Research Network (RIS)¹. Samples were processed following current procedures and frozen immediately after their reception. All patients participating in the study gave their informed consent and protocols were approved by institutional ethical committees”.
- Agradecimientos:

¹ The Spanish HIV BioBank: a model of cooperative HIV research. García-Merino I, de Las Cuevas N, Jiménez JL, Gallego J, Gómez C, Prieto C, Serramía MJ, Lorente R, Muñoz-Fernández MA; Spanish HIV BioBank. Retrovirology. 2009 Mar 9;6:27.

- **Español:** “Agradecemos a los pacientes su participación en el estudio y al BioBanco VIH integrado en la Red de Investigación en SIDA y centros colaboradores del mismo, la generosa cesión de las muestras utilizadas en este trabajo. El BioBanco VIH, integrado en la Red de Investigación en SIDA, es financiado por el Instituto de Salud Carlos III, el Ministerio de Sanidad y Consumo (proyecto RD06/0006/0035) y la Fundación para la investigación y prevención del SIDA en España (FIPSE)”.
- **Inglés:** “We want to particularly acknowledge the patients in this study for their participation and to the HIV BioBank integrated in the Spanish AIDS Research Network and collaborating Centres for the generous gifts of clinical samples used in this work. The HIV BioBank, integrated in the Spanish AIDS Research Network, is supported by Instituto de Salud Carlos III, Spanish Health Ministry (Grant nº RD06/0006/0035) and Fundación para la investigación y prevención del SIDA en España (FIPSE)”.

Para las muestras de niños:

- Materiales y métodos:
 - **Español:** “Las muestras biológicas de los pacientes incluidos en el estudio fueron cedidas generosamente por el BioBanco de VIH pediátrico integrado en la Red de Investigación en SIDA (RIS)². Las muestras fueron procesadas y congeladas inmediatamente tras su recepción siguiendo protocolos habituales. Los pacientes que participaron en el estudio otorgaron su consentimiento informado escrito y los protocolos fueron aprobados por los comités éticos correspondientes.”

² Pediatric HIV BioBank: a new role of the Spanish HIV BioBank in pediatric HIV research. García-Merino I, de Las Cuevas N, Jiménez JL, García A, Gallego J, Gómez C, García D, Muñoz-Fernández MA. AIDS Res Hum Retroviruses. 2010 Feb;26(2):241-4.

- **Inglés:** “Samples from patients were kindly provided by the Paeditric HIV BioBank integrated in the Spanish AIDS Research Network (RIS) 2. Samples were processed following current procedures and frozen immediately after their reception. All patients participating in the study gave their informed consent and protocols were approved by institutional ethical committees”.
- Agradecimientos:
 - **Español:** “Agradecemos a los pacientes su participación en el estudio y al BioBanco de VIH pediátrico integrado en la Red de Investigación en SIDA y centros colaboradores del mismo, la generosa cesión de las muestras utilizadas en este trabajo. El BioBanco de VIH pediátrico, integrado en la Red de Investigación en SIDA, es financiado por el Instituto de Salud Carlos III, el Ministerio de Sanidad y Consumo (proyecto RD06/0006/0035) y la Fundación para la investigación y prevención del SIDA en España (FIPSE)”.
 - **Inglés:** “We want to particularly acknowledge the patients in this study for their participation and to the Paediatric HIV BioBank integrated in the Spanish AIDS Research Network and collaborating Centres for the generous gifts of clinical samples used in this work. The Paediatric HIV BioBank, integrated in the Spanish AIDS Research Network, is supported by Instituto de Salud Carlos III, Spanish Health Ministry (Grant nº RD06/0006/0035) and Fundación para la investigación y prevención del SIDA en España (FIPSE)”.

APARTADO 2:

Referencias que deben constar en aquellos proyectos en que se solicitan materiales “mayores o esenciales para el trabajo” al BioBanco VIH

Los investigadores se comprometen a introducir en los manuscritos generados a partir de este trabajo las siguientes referencias y a incluir al menos un autor utilizando las fórmulas y que se recogen a continuación:

- Autores: Se incluirán entre uno y tres responsables clínicos, participantes en el depósito de muestras en el BioBanco y en caso de considerarse oportuno a un miembro del BioBanco VIH. Los nombres serán facilitados por el coordinador del BioBanco VIH según los criterios previamente definidos por el Comité Científico.

A continuación de los autores incluidos, se añadirá un asterisco o signo similar de acuerdo a las normas editoriales de la revista y se escribirá a pie de página la siguiente fórmula:

- **Español:** “En representación del BioBanco VIH, integrado en la Red de Investigación en SIDA (RIS). Los siguientes hospitales contribuyen al BioBanco VIH: (listado de centros y un responsable).”
- **Inglés:** “On behalf of the HIV Biobank integrated in the Spanish AIDS Research Network. The following clinical Centres contribute to the HIV Biobank of the RIS: (list of center and responsible person).”

Los investigadores se comprometen a introducir en los manuscritos generados a partir de este trabajo las siguientes referencias utilizando las fórmulas y criterios recogidos que se muestran a continuación. También debe incluir en la bibliografía del artículo la referencia a la publicación del BioBanco que corresponda en cada caso:

Para las muestras de adultos:

- Materiales y métodos:
 - **Español:** “Las muestras biológicas de los pacientes incluidos en el estudio fueron cedidas generosamente por el BioBanco VIH integrado en la Red de Investigación en SIDA (RIS)³. Las muestras fueron procesadas y congeladas inmediatamente tras su recepción siguiendo protocolos habituales. Los pacientes que participaron en el estudio otorgaron su consentimiento informado escrito y los protocolos fueron aprobados por los comités éticos correspondientes.”
 - **Inglés:** “Samples from patients were kindly provided by the HIV BioBank integrated in the Spanish AIDS Research Network (RIS)³. Samples were processed following current procedures and frozen immediately after their reception. All patients participating in the study gave their informed consent and protocols were approved by institutional ethical committees”.
- Agradecimientos:
 - **Español:** “Agradecemos a los pacientes su participación en el estudio y al BioBanco VIH integrado en la Red de Investigación en SIDA y centros colaboradores del mismo, la generosa cesión de las muestras utilizadas en este trabajo. El BioBanco VIH, integrado en la Red de

³ The Spanish HIV BioBank: a model of cooperative HIV research. García-Merino I, de Las Cuevas N, Jiménez JL, Gallego J, Gómez C, Prieto C, Serramía MJ, Lorente R, Muñoz-Fernández MA; Spanish HIV BioBank. Retrovirology. 2009 Mar 9;6:27.

Investigación en SIDA, es financiado por el Instituto de Salud Carlos III, el Ministerio de Sanidad y Consumo (proyecto RD06/0006/0035) y la Fundación para la investigación y prevención del SIDA en España (FIPSE)”.

- **Inglés:** “We want to particularly acknowledge the patients in this study for their participation and to the HIV BioBank integrated in the Spanish AIDS Research Network and collaborating Centres for the generous gifts of clinical samples used in this work. The HIV BioBank, integrated in the Spanish AIDS Research Network, is supported by Instituto de Salud Carlos III, Spanish Health Ministry (Grant nº RD06/0006/0035) and Fundación para la investigación y prevención del SIDA en España (FIPSE)”.

Para las muestras de niños:

- Materiales y métodos:
 - **Español:** “Las muestras biológicas de los pacientes incluidos en el estudio fueron cedidas generosamente por el BioBanco de VIH pediátrico integrado en la Red de Investigación en SIDA (RIS)⁴. Las muestras fueron procesadas y congeladas inmediatamente tras su recepción siguiendo protocolos habituales. Los pacientes que participaron en el estudio otorgaron su consentimiento informado escrito y los protocolos fueron aprobados por los comités éticos correspondientes.”
 - **Inglés:** “Samples from patients were kindly provided by the Paediatric HIV BioBank integrated in the Spanish AIDS Research Network (RIS) 4. Samples were processed following current

⁴ Pediatric HIV BioBank: a new role of the Spanish HIV BioBank in pediatric HIV research. García-Merino I, de Las Cuevas N, Jiménez JL, García A, Gallego J, Gómez C, García D, Muñoz-Fernández MA. AIDS Res Hum Retroviruses. 2010 Feb;26(2):241-4.

procedures and frozen immediately after their reception. All patients participating in the study gave their informed consent and protocols were approved by institutional ethical committees”.

- Agradecimientos:
 - **Español:** “Agradecemos a los pacientes su participación en el estudio y al BioBanco de VIH pediátrico integrado en la Red de Investigación en SIDA y centros colaboradores del mismo, la generosa cesión de las muestras utilizadas en este trabajo. El BioBanco de VIH pediátrico, integrado en la Red de Investigación en SIDA, es financiado por el Instituto de Salud Carlos III, el Ministerio de Sanidad y Consumo (proyecto RD06/0006/0035) y la Fundación para la investigación y prevención del SIDA en España (FIPSE)”.
 - **Inglés:** “We want to particularly acknowledge the patients in this study for their participation and to the Paediatric HIV BioBank integrated in the Spanish AIDS Research Network and collaborating Centres for the generous gifts of clinical samples used in this work. The Paediatric HIV BioBank, integrated in the Spanish AIDS Research Network, is supported by Instituto de Salud Carlos III, Spanish Health Ministry (Grant nº RD06/0006/0035) and Fundación para la investigación y prevención del SIDA en España (FIPSE)”.

Documento 6: peligros potenciales de los trabajadores del BioBanco VIH y medidas definidas en su plan de bioseguridad

Los peligros principales a los que está sometida la plantilla de este BioBanco son:

- Daños por la incorrecta utilización del aparataje de laboratorio.
- Daños por frío relacionados con la criopreservación de las muestras en ultracongeladores de seguridad de -80°C y tanques de nitrógeno líquido que alcanzan los -190°C. Además, es habitual el empleo de nieve carbónica en diversas prácticas de la operativa general. En la actualidad, el BioBanco VIH cuenta con varios ultracongeladores alimentados por CO₂ y tanques de nitrógeno líquido, cuyo llenado discurre por las paredes internas, disminuyendo así el riesgo de salpicaduras en brazos y cara.
- Daños por calor derivados de la manipulación de aparatos como el baño termostático, el autoclave y el termociclador.
- Daños causados por la electricidad o el fuego.
- Daños derivados de la manipulación de reactivos y sustancias químicas.
- Daños producidos por la manipulación de muestras biológicas. En el BioBanco VIH se trabaja con sustancias infecciosas tales como el VIH, el VHC, la bacteria de la tuberculosis y el virus Epstein Barr, lo que requiere el empleo de medidas protectoras y precauciones específicas para evitar el contagio del personal y la posible diseminación de los agentes patógenos.
- Daños producidos por condiciones ergonómicas inadecuadas.

Teniendo en cuenta estos riesgos potenciales, los requisitos y estrategias de bioseguridad establecidos por el BioBanco VIH son:

- No se debe manejar equipos sin conocer perfectamente su funcionamiento y sin la supervisión que para cada caso se determine.

- Las lámparas ultravioleta pueden causar lesiones oculares y en ocasiones, quemaduras en la piel. Se debe evitar mirar directamente a la lámpara o utilizar gafas especiales.
- Las centrífugas deben equilibrarse correctamente, teniendo en cuenta sus características.
- En caso de detectar alguna anomalía, durante el funcionamiento de cualquier equipo o aparato, se debe avisar al Responsable de gestión de infraestructuras.
- En caso de derrame de nitrógeno líquido se debe abandonar inmediatamente la zona, para evitar el riesgo de asfixia, y se debe ventilar el área afectada.
- Para trabajar con nitrógeno líquido se deben utilizar gafas, guantes reforzados aislantes e impermeables, ropa que cubra toda la superficie de la piel y pinzas para la manipulación de los tubos de criopreservación.
- Las válvulas de los tanques de nitrógeno líquido se deben abrir lentamente y deben permanecer cerradas cuando no se utilice el producto.
- Se debe prestar especial atención al cierre de los tubos de criopreservación, ya que los viales mal cerrados pueden provocar la entrada de nitrógeno en el tubo si se sumergen en el líquido, esto lleva consigo el riesgo de explosión del propio vial o la expulsión violenta del tapón.
- Se debe evitar, en la medida de lo posible, la evaporación incontrolada de nieve carbónica, ya que puede provocar riesgo de asfixia.
- Los elementos que se retiran del autoclave, el termociclador o el baño termostático, se deben manipular con guantes de protección y/o pinzas.

- Los equipos eléctricos se deben conectar siempre con tomas de tierra. Se debe vigilar la cercanía de los cables a fuentes de calor y el posible contacto de los equipos con el agua.
- En caso de incendio se debe avisar al departamento de protección de incendios del HGUGM y se debe abandonar inmediatamente la zona afectada.
- Con respecto a la manipulación de sustancias químicas: no se deben llenar los tubos por completo, se deben transportar en bandejas o recipientes y se deben colocar en gradillas o soportes; las sustancias inflamables se deben almacenar y utilizar en las cantidades imprescindibles y siempre alejadas de las fuentes de calor; los frascos y botellas deben protegerse de la luz directa y del calor y siempre deben estar cerrados y etiquetados; y se deben utilizar prendas y equipos (bata, guantes, gafas, mascarillas...) que eviten la inhalación, el contacto directo con la piel y las salpicaduras del producto.
- El BioBanco VIH está dentro de los laboratorios de nivel de bioseguridad (NBS) 2 (laboratorio básico con cabina de seguridad biológica), ya que el VIH es un virus de categoría 3 pero que, al no poderse propagar por vía aérea, no necesita del nivel de confinamiento de los laboratorios NBS 3. Este BioBanco cuenta con cabinas de seguridad biológica de clase II, filtros *High Efficiency Particulate Air* (HEPA), planificación diaria y anual para la desinfección de aparatos y equipos, y sistemas de protección individual (batas, gafas, guantes y mascarillas), que deben ser utilizados por el personal encargado de la gestión de muestras y productos finales [70].
- El trabajo con muestras infecciosas se debe llevar a cabo en las cabinas de seguridad biológica.
- Queda prohibido comer y beber dentro del laboratorio, pipetear con la boca y la utilización de material de cristal.

- La ropa de calle y los objetos personales se deben guardar en las taquillas situadas fuera de la zona de manipulación de material biológico.
- Se limita la utilización de jeringuillas y agujas hipodérmicas, que no se deben utilizar en lugar de dispositivos de pipeteo ni con ningún fin distinto a los usos regulares.
- Todos los derrames, accidentes y exposiciones reales o potenciales a materiales infecciosos se deben comunicar a la Dirección Científica, al asesor en riesgos laborales, al Responsable de Gestión y Calidad y al Responsable de gestión de infraestructuras.
- Para la gestión de los residuos, procedentes de la manipulación de agentes biológicos, se debe emplear un sistema de identificación y separación del material infeccioso y sus recipientes.
- Las puertas del BioBanco VIH se cierran automáticamente desde fuera pero se abren con facilidad desde dentro y cuentan con apertura por codificación de contraseña, para restringir su uso al personal autorizado.
- En caso de accidente o lesión del personal del BioBanco VIH, durante el desempeño de sus funciones, se debe aplicar las medidas establecidas para cada caso en el plan de bioseguridad. Si el trabajador afectado precisa asistencia sanitaria es atendido en el Servicio de Salud Laboral o en el Servicio de Urgencias del HGUGM, dependiendo si el trabajador está contratado por el hospital o por la Fundación para la Investigación Biomédica de dicho centro.
- Las instalaciones del BioBanco VIH cuentan con unas condiciones de humedad, temperatura, ventilación e iluminación adecuadas y controladas. Además el mobiliario y los puestos de trabajo están diseñados y distribuidos de forma estratégica para facilitar el trabajo del personal y evitar riesgos y lesiones derivados de malas condiciones ergonómicas.

Documento 7: Modelo de consentimiento informado del BioBanco VIH

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

La infección por el VIH es una enfermedad causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que destruye el sistema inmunitario de forma gradual, lo cual hace que para el cuerpo sea más difícil combatir las infecciones.

Para lograr una mejora de los tratamientos actuales y futuros, así como de la calidad de vida de las personas afectadas por esta patología es fundamental disponer de muestras biológicas de pacientes para que a partir de ellas se puedan investigar y estudiar las causas implicadas en la infección y el desarrollo de esta enfermedad.

En relación al estudio clínico que se lleva a cabo en el hospital.....y que el Dr.....le ha presentado, se le solicita su participación colaborando con su material biológico.

Si usted decide participar, cada 6 o 12 meses, y coincidiendo con otras analíticas que tenga que hacerse en el hospital, se le extraerán 40 ml de sangre, para el almacenamiento de la misma y de sus productos derivados (células, plasma y ADN) en el BioBanco VIH. Este biobanco, dirigido por la Dra. M. Ángeles Muñoz Fernández y coordinado por Isabel García Merino, está situado en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid) y se dedica a la recepción, el procesamiento y el almacenamiento de muestras biológicas de diversa índole, procedentes de distintas cohortes, colecciones, proyectos y ensayos clínicos. Posteriormente, las muestras almacenadas se entregarán, bajo acuerdos de cesión, a proyectos de investigación relacionados con el estudio de la infección por el VIH, previamente aprobados por el Comité de Ética y por el Comité Científico del BioBanco. De este modo, su material biológico permanecerá en el BioBanco VIH hasta que se entregue para dichos proyectos.

Del plasma y de sus células se podrán estudiar las características del VIH que ha producido su infección. Por otro lado, de sus células se podrá extraer ADN, que se utilizará para investigar las características de su persona que puedan explicar el curso y desarrollo de su enfermedad causada por el VIH. Las diferencias entre el ADN de unas personas y otras podrían explicar las diferencias en el desarrollo de la infección por el VIH. El análisis del ADN permite determinar las características físicas personales, de modo que a partir de él se puede obtener información acerca de su salud.

La toma de muestras de sangre se llevará a cabo en su hospital o centro de salud habitual, de forma similar a otros análisis que le hayan sido realizados. Como probablemente sabe, la extracción puede provocar una molestia en el punto en que se introduce la aguja en la piel, y a veces puede ocasionar un pequeño hematoma que suele desaparecer en pocos días. Ocasionalmente, puede producir mareo.

Las muestras biológicas almacenadas en el BioBanco VIH podrán utilizarse para cualquier investigación biomédica en los términos que prescribe la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica y se custodiarán y cederán a terceros, con fines de investigación, según lo establecido en esta norma y en el resto de la legislación nacional vigente referida a esta materia.

Se le pide su consentimiento para que con su sangre se realice:

1. Un almacenamiento de material biológico (plasma, células, ADN...) por un tiempo indefinido.
2. Análisis y estudios en dichas muestras, entre ellos los análisis de ADN, también llamados de carácter genético.

La donación tiene por disposición legal carácter altruista, por lo que usted no obtendrá ni ahora ni en el futuro ningún beneficio económico por la misma. No está previsto compensarle por los productos desarrollados a partir de esta investigación. En todo caso, usted renuncia a cualquier beneficio económico que pudiera corresponderle en el futuro y que sea, lógicamente, renunciabile. Tampoco obtendrá ningún otro beneficio directo como resultado de su

participación en esta cohorte. Sin embargo, todos los conocimientos obtenidos gracias a los estudios llevados a cabo a partir de sus muestras y de las de muchas otras personas participantes en esta cohorte, supondrán una fuente valiosa de información que revertirá en un mejor conocimiento de su patología, con el consiguiente avance médico y la mejora del cuidado de los pacientes afectados por esta enfermedad.

Los datos obtenidos de las muestras no le serán comunicados ni a usted ni a su médico, excepto en el caso de que los hallazgos tengan una implicación significativa en su salud y exista una posibilidad real de mejora. En este caso, tendrá derecho a conocer todo tipo de datos, incluidos los genéticos, que se obtengan a partir de sus muestras. Los resultados serán analizados por grupos de investigadores y expertos. A partir de los datos derivados de sus muestras se puede obtener información sobre su salud, y usted tiene derecho a decidir sobre la comunicación de estos resultados y, si usted lo desea, ejercitar su potestad de no ser informado.

Su participación es voluntaria y usted es libre de solicitar la retirada de sus muestras del BioBanco VIH, siempre y cuando éstas no hayan sido anonimizadas y por tanto sean imposibles de identificar o se hayan incorporado a proyectos de investigación ya iniciados. La solicitud de retirada de sus muestras puede llevarse a cabo por cualquier motivo, sin tener que dar ninguna explicación y sin que repercuta negativamente sobre su tratamiento futuro. Para solicitar la retirada de sus muestras comunique esta decisión a su médico y solicítele que lo ponga en conocimiento del BioBanco VIH. También puede ponerse directamente en contacto con el BioBanco VIH en la dirección de correo electrónico: BioBancoVIH.hgugm@gmail.com. En este caso, se procedería a la destrucción de las muestras. Sin embargo, esta destrucción no se hará extensible a los datos de las investigaciones que ya se hayan realizado previamente con las muestras.

Los datos personales que se registren sobre usted, serán confidenciales y se tratarán conforme a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal, la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y

obligaciones en materia de información y documentación clínica, la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica y el resto de legislación sanitaria y relativa a la investigación biomédica vigente, tratándose únicamente de acuerdo con los objetivos descritos en el presente comunicado.

Cualquier relación entre la muestra y su identidad personal tiene carácter estrictamente confidencial. Asimismo, se le informa de que los resultados obtenidos de los diferentes estudios llevados a cabo con las muestras, pueden ser comunicados en reuniones científicas, congresos médicos o publicaciones, sin embargo, nunca será facilitada su identidad o datos que le identifiquen o puedan llegar a identificarle, manteniéndose en todo momento su confidencialidad.

En el momento en que usted consienta la utilización de su material biológico, éste será sometido a un proceso de disociación. Es decir, usted sólo será identificado por un número y/o código, constando todos sus datos debidamente codificados, por lo que los investigadores implicados nunca conocerán su identidad o dato alguno que pudiera llegar a identificarle.

De igual modo, su consentimiento, en el que se incluye su nombre y apellidos, será incorporado a un fichero automatizado de carácter confidencial debidamente inscrito en la Agencia Española de Protección de Datos, conforme a los términos establecidos en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, cuya titularidad corresponde al Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Si usted lo desea, y previa petición expresa, el BioBanco VIH le informará sobre los estudios que se están llevando a cabo con sus muestras. Si en un futuro cesan las actividades del BioBanco VIH, informaremos a su médico para que contacte con usted y ponga en su conocimiento esta circunstancia. En este caso, la información sobre el destino de las muestras estará a su disposición y a la del resto de los donantes en el Registro Nacional de Biobancos, para que puedan manifestar su conformidad con el destino previsto para las muestras.

Esta Hoja de Información y Consentimiento Informado se expedirá en tres ejemplares firmados: uno para usted, otro para su médico que lo guardará en su

historia clínica, y un tercero para entregar al BioBanco VIH. Se contempla la posibilidad de que personal acreditado por las Autoridades Sanitarias Españolas y/o representantes del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital puedan realizar una auditoría de las muestras pertenecientes a pacientes participantes en esta cohorte para comprobar que su recopilación se está llevando a cabo de forma correcta desde el punto de vista ético y científico, siempre dentro de la más estricta confidencialidad. No dude en recabar más información o en hablar con su médico para aclarar cualquier duda, tanto al inicio del estudio como en cualquier momento a lo largo del mismo.

CONSENTIMIENTO POR ESCRITO

OBTENCIÓN DE MUESTRAS PARA SU PROCESAMIENTO Y ALMACENAMIENTO EN EL BIOBANCO VIH Y SU CESIÓN CON FINES INVESTIGADORES

Yo,

Declaro que:

1. He leído la Hoja de Información que me ha sido entregada.
2. He podido hacer preguntas sobre la obtención de material biológico, su almacenamiento en el BioBanco VIH y el análisis de las muestras
3. He hablado y he aclarado las dudas con el Dr.....
4. Entiendo que mi participación es voluntaria.
5. Comprendo que puedo solicitar la destrucción de mis muestras en cualquier momento, sin tener que ofrecer explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos futuros.

Por favor, firme donde proceda:

- Doy mi consentimiento para que se me realice la extracción de material biológico y el almacenamiento de sus componentes en el BioBanco VIH.

Fecha:

Nombre del participante:

Firma del participante:

Importancia en la investigación de un biobanco especializado en muestras de pacientes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)

- Doy mi consentimiento para la cesión de mis muestras y lo estipulado en esta Hoja de Información.

Fecha: Nombre del participante: Firma del participante:

- Si usted desea incluir alguna restricción sobre la utilización de sus muestras, indíquelo a continuación.

.....
.....
.....

- Quiero ejercer mi derecho a no ser informado de los resultados obtenidos con los estudios realizados con mis muestras, incluso cuando los hallazgos tengan una implicación significativa en mi salud y exista una posibilidad real de mejora (firmar sólo si procede).

Fecha: Nombre del participante: Firma del participante:

(A firmar por el personal que informa al participante. Firma y cumplimentación obligatoria)

Fecha: Nombre del investigador que informa: Firma del investigador:

Documento 9: Política de calidad del BioBanco VIH

La Política de Calidad del BioBanco, establecida por la Dirección del mismo, estará a disposición de todo el personal y se resume en los ocho grandes puntos que se detallan a continuación:

1. Enfoque al cliente

El personal del BioBanco es consciente de quienes son sus clientes, tanto los hospitales como los investigadores, y de la importancia de comprender y satisfacer sus necesidades y expectativas, tanto actuales como futuras, para asegurar un adecuado funcionamiento y desarrollo del conjunto del propio BioBanco.

A partir de la determinación de la satisfacción de estos clientes, se podrán desarrollar acciones encaminadas a mejorar de manera continua los servicios que se les ofrecen, atendiendo a esas nuevas necesidades y expectativas transmitidas por ellos.

2. Liderazgo

La calidad sólo puede ser conseguida si toda la organización avanza unida. Por ello, la Dirección del BioBanco asume el reto de motivar y liderar a todo el equipo humano que la conforma, fomentando a su vez la aparición de líderes dentro del desarrollo de todos los procesos y actividades que se llevan a cabo.

3. Implicación personal

La consecución, mantenimiento y mejora del nivel de calidad deseado sólo podrá lograrse con el compromiso y participación de todo el personal, mediante el aprovechamiento de su potencial creativo y sus habilidades.

Esta implicación debe lograrse a través de la comprensión del efecto que sobre la calidad del servicio ofrecido por el BioBanco tienen las aportaciones individuales, la información, la comunicación y a través de la acción de los líderes en todas las áreas y niveles de la organización.

4. Formación y recursos

Para potenciar el desarrollo del personal y de sus habilidades, de forma que redunde en un desempeño más eficaz y eficiente, y así dar cumplimiento al compromiso constante con la calidad, se planificarán y desarrollarán las acciones formativas que se consideren necesarias. Estas acciones formativas irán dirigidas tanto a la formación inicial como a la continua, ya sea relacionada con la gestión de la calidad, o a fomentar la especialización del personal en el desarrollo de sus actividades.

La Dirección del BioBanco recabará los recursos necesarios para el adecuado desarrollo y aprovechamiento de la formación, y para la aplicación de los métodos y técnicas de trabajo establecidas internamente. Facilitará, asimismo, la adaptación a las nuevas tecnologías que se incorporen al propio BioBanco, con el fin de mejorar continuamente los procedimientos internos de trabajo.

5. Responsabilidad y delegación

Cada trabajador debe responsabilizarse del adecuado desempeño de las funciones que le corresponden. Para ello, la Dirección del BioBanco delega en cada persona la autoridad para desarrollar sus funciones asignadas, de forma

que se obtengan los resultados previstos, siempre de forma coordinada con el resto de personas que trabajan en el BioBanco.

6. Sistema para la gestión basado en procesos

La identificación de los procesos y sus interacciones, junto con la normalización de las metodologías de trabajo, buscan ofrecer servicios homogéneos capaces de satisfacer a los clientes, a la vez que previenen de las desviaciones con respecto a los objetivos previstos.

A partir de la ejecución controlada de los procesos y de los registros resultantes, se generan datos e informaciones referentes a la eficacia del sistema, susceptibles de ser analizadas y que proporcionan la base idónea para la toma de decisiones.

7. La mejora continua

Todo el personal del BioBanco, independientemente de cuáles sean sus funciones y responsabilidades, debe analizar los datos a su disposición referentes a las actividades que realiza en busca de oportunidades de mejora.

Sólo mejorando de forma continua los procesos, métodos, servicios, etc., se puede garantizar una mayor eficacia interna, una mejor respuesta a las expectativas de los clientes y, por lo tanto, la mejora de su satisfacción. Por este motivo, la mejora continua debe ser un objetivo permanente de todos, y referido a todas las actividades desarrolladas en el BioBanco.

8. Compromiso de cumplimiento de requisitos

Desde la Dirección del BioBanco, nos comprometemos a cumplir los requisitos legales y reglamentarios que son de aplicación a nuestras actividades.

8. Anexo 2

8. Anexo 2

Retrovirology



Correspondence

Open Access

The Spanish HIV BioBank: a model of cooperative HIV research

Isabel García-Merino^{†1,2}, Natividad de las Cuevas^{†1,2}, José Luis Jiménez^{1,2}, Jorge Gallego^{1,2}, Coral Gómez^{1,2}, Cristina Prieto^{1,2}, Ma Jesús Serramía^{1,2}, Raquel Lorente^{1,2}, Ma Ángeles Muñoz-Fernández^{*1,2} and Spanish HIV BioBank^{1,2}

Address: ¹Laboratorio de Inmunobiología Molecular, Plataforma de Laboratorio, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain and ²Unidad Asociada de Retrovirología Humana, HGUG-CSIC, Madrid, Spain

Email: Isabel García-Merino - igarciam.hgugm@hotmail.com; Natividad de las Cuevas - coti.cuevas@gmail.com; José Luis Jiménez - jjimenezf.hgugm@salud.madrid.org; Jorge Gallego - jgfuente@gmail.com; Coral Gómez - crico.hgugm@salud.madrid.org; Cristina Prieto - cris.prieto.carro@gmail.com; Ma Jesús Serramía - mjserramia.hgugm@salud.madrid.org; Raquel Lorente - rachy10@hotmail.com; Ma Ángeles Muñoz-Fernández* - mmunoz.hgugm@salud.madrid.org; Spanish HIV BioBank - BioBancoVIH.hgugm@gmail.com

* Corresponding author †Equal contributors

Published: 9 March 2009

Received: 2 February 2009

Retrovirology 2009, 6:27 doi:10.1186/1742-4690-6-27

Accepted: 9 March 2009

This article is available from: <http://www.retrovirology.com/content/6/1/27>

© 2009 García-Merino et al; licensee BioMed Central Ltd.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Abstract

Background: The collection of samples from HIV-infected patients is the beginning of the chain of translational research. To carry out quality research that could eventually end in a personalized treatment for HIV, it is essential to guarantee the availability, quality and traceability of samples, under a strict system of quality management.

Methods: The Spanish HIV BioBank was created with the objectives of processing, storing and providing distinct samples from HIV/AIDS patients, categorized according to strictly defined characteristics, free of charge to research projects. Strict compliance to ethical norms is always guaranteed.

Results: At the moment, the HIV BioBank possesses nearly 50,000 vials containing different prospective longitudinal study sample types. More than 1,700 of these samples are now used in 19 national and international research projects.

Conclusion: The HIV BioBank represents a novel approach to HIV research that might be of general interest not only for basic and clinical research teams working on HIV, but also for those groups trying to establish large networks focused on research on specific clinical problems. It also represents a model to stimulate cooperative research among large numbers of research groups working as a network on specific clinical problems. The main objective of this article is to show the structure and function of the HIV BioBank that allow it to very efficiently release samples to different research project not only in Spain but also in other countries.

Correspondence

Advances in research and technology allow for the design of new experimental approaches to use the same biological specimens that have previously given positive results. It is important not to undervalue biological material that has already undergone studies in the development of new scientific approaches. In Europe and North America, laboratories that store distinct sample types and in some way "function as tissue and biological fluid banks" have been essential parts of AIDS research.

Biobanks are identified as a biomedical scientific/infrastructural development that represents a political/legal/ethical reaction with the goal to integrate Biobanks into the pre-existing form of regulation, medicine law and society[1]. Some basically consider any inventory or file of biological material as a Biobank, whereas in other countries Biobanks are seen as the major research infrastructure. However, each research project using established Biobanks should be preceded by the careful assessment by both the researchers themselves and the Ethical Committee to find out predictable risks and burdens in relation to foreseeable benefits to the subject and others. This assessment must include a consideration of good practice in storing, coding and using samples as well as appropriate procedures for obtaining consent and counseling[1].

The HIV BioBank belongs to the Laboratory Platform, a part of the RED RIS[2], organised by the Laboratorio de Inmuno-Biología Molecular of the Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Therefore, a single hospital is responsible for the preservation and storage of these HIV samples.

The primary objective of the Spanish HIV Research BioBank is to contribute to furthering scientific knowledge about HIV infection by providing biological samples from HIV-infected patients that are included in cohorts for the objective of carrying out research. The HIV BioBank receives samples from 28 hospitals, spread across Spain, which are grouped into 6 cohorts of HIV-patients with defined characteristics: Cohort of Adults (CoRIS), Cohort of Long Term Non-Progresors (LTNP), Cohort of Rapid Progressors, Cohort of Acute or Recent Infection, Cohort of Lymphocyte Non-regenerators, and Cohort of HIV-infected patients with liver organ transplant (OLT-HIV).

The HIV BioBank is managed by a scientific director and data manager who are assisted by a Scientific and Ethics Committee. The Scientific Committee, represented by clinical researchers and participating institutions, have created the basic regulations for the Internal Organization of the HIV BioBank and participate in the scientific review of the procedures. An independent Ethics Committee

reviews the agreements made with the different cohorts with respect to the patients' informed consent.

To receive samples by the HIV BioBank, the BioBank director and the coordinator of the participating Cohort must sign a "Deposit Agreement" which lays out how the hospital must send the samples and how they are to be processed and stored. A list of the participating hospitals and the personnel involved is included.

The hospital personnel must coordinate with the BioBank to set the date for the sample shipment to the BioBank. The BioBank is responsible for sending the courier service to the hospital to collect the samples and deliver them to the BioBank.

To donate samples, the HIV-individual must sign an informed consent form in which the risks and discomforts associated with obtaining the samples and the research objective for obtaining the samples are clearly explained. This informed consent form must go to the Ethics and Clinical Research Committee and is stored in the Clinical History of the HIV-individual. Throughout this process the official law on protection of personal data is in effect[3,4]. As a general rule, the consent can always be cancelled. If the HIV-individual decides that he does not want his sample to be used for research, his sample will be destroyed. In all cases, the sample bears a numeric code that can be used to remove the associated patient's data. Therefore, data are blinded because the link between the code and the patient identity can be recovered [5].

Once the samples have been deposited, they are processed to obtain the distinct components (blood, serum, plasma, solid or liquid tissue, DNA, RNA, pellet cells, PBMCs for physiological studies) and cryopreserved in the BioBank. The processing is done through the regulated establishment of a specimen storage facility in order to maintain the sample viability for present and future research projects designed to further the understanding of HIV pathology and knowledge of current biotechnology. The HIV BioBank has been set up according to a system of quality management based on the rules written in UNE-EN-ISO 9001:2000.

To assure that the information kept by the BioBank on the stored samples is correct, periodic checks and comparisons of data between the BioBank, the cohorts and the hospitals are carried out.

BioBank samples can be applied for by any researcher who is a member of the AIDS Network, or anyone in collaboration with a member as long as the project is scientifically, technically and ethically viable. To receive samples, a researcher must complete a sample release

Importancia en la investigación de un biobanco especializado en muestras de pacientes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)

Retrovirology 2009, 6:27

<http://www.retrovirology.com/content/6/1/27>

application. This application must be submitted evaluation by the members of the Scientific Committee. If the project is approved, the researcher signs a Release Agreement with the director of the BioBank and with the coordinator of the Cohort. The BioBank and the Cohort are responsible for locating the type and number of samples needed to carry out the project. Once the samples have been released, the principal researcher sends a scientific report containing their results once a year so that the BioBank can keep up-to-date records on all the projects.

The HIV BioBank does not charge any fee for providing samples to other research groups apart from the cost of transporting the samples under optimal conditions to assure their arrival in the best condition at the laboratory where they are to be used.

At present, the HIV BioBank has more than 50,000 vials containing different sample types from more than 1500 HIV infected patients. Table 1 shows the number of samples deposited in the BioBank obtained from Adult and LTNP cohorts initiated in 2004 and the number of vials of each sample type. All the BioBank samples belong to prospective longitudinal studies.

At the moment, the samples deposited in the HIV BioBank have been used in 19 national and international research projects. In general, the projects fall into several categories: a) study and characterization of polymor-

phisms in the genes of HLA, chemokines, cytokines, immune recognition, and antigen processing; b) comparative studies with diverse qualitative parameters on the anti-HIV immune response measured by CD8+ cells; c) identification of cellular cofactors which could represent antiviral targets; d) studies on viral tropism, envelope cytopathicity, capacity to replicate, and detection of restriction factors such as virulence factors; e) age determination of the virus in LTNP patients; f) studies on the prevalence and incidence of infection with hepatotropic viruses; and g) functional studies on the HIV envelope and the modulation of CD4 induced by HIV infection and their implications in viral pathogenicity.

The collection of the samples from HIV-infected patients is located at the beginning of the chain of translational research[6]. To carry out quality research that could eventually end in a personalized treatment for HIV, it is fundamental to guarantee the availability, quality and traceability under a strict system of quality management of samples obtained through standardized techniques that can be used in studies on AIDS. Another important characteristic of the BioBank is that it can generate unlimited quantities of genetic material from patients, allowing the use of these samples indefinitely[7]. Moreover, research projects can be performed readily with samples for this HIV BioBank. The provision of this material is free and only depends on the quality of the research project

Table 1: Participating patients in sample donation to the HIV Research BioBank and the date of creation and the sample types donated and for each cohort.

Cohort		Creation's date	Sample Type	# of patients with samples in the BioBank
Adults ^{a)}		3rd June 2004	Blood	2,865
LTNPs ^{b)}		3rd June 2004	Blood	181
Rapid progressors ^{c)}		7th February 2008	Blood	19
Non-regenerators ^{d)}		5th February 2008	Blood	12
Recent infections ^{e)}	90 days of HIV+	7th February 2008	Blood	13
	180 days of HIV+			15
OLT-HIV ^{f)}		24th January 2008	Blood, liver and spleen biopsies	21

a) Cohort of Adults (CoRIS): includes patients older than 13 with a confirmed diagnosis of HIV-infection that have not received prior antiretroviral treatment and are being seen for the first time in the participating center; b) Cohort of Long Term Non-Progressors (LTNP): includes patients who have T-lymphocyte counts > 500/ μ L and undetectable viremia for more than 10 years; c) Cohort of Rapid Progressors: includes patients whose CD4 levels have fallen below 300 in less than 3 years after seroconversion and with a window of less than 3 years between the last negative and first positive HIV test; d) Cohort of Lymphocyte Non-Regenerators: includes patients who began HAART with T-lymphocyte < 200/ μ L that remained under observation with high activity antiretroviral therapy (HAART) treatment during a period of at least 2 years during which the viremia was consistently undetectable. At the conclusion of the observation period, their CD4 values must not have reached the critical level of 250 cells/ μ L and e) Cohort of Recent Infection: patients with a documented date of seroconversion less than 6 months prior; f) Cohort of HIV-infected patients with organ liver transplant (OLT-HIV): includes HIV-infected patients that have received a liver transplant primarily as a consequence of hepatitis C virus (VHC) induced cirrhosis.

Page 3 of 5
(page number not for citation purposes)

that must meet the ethical and legal criteria established by the BioBank.

The number of samples stored in a BioBank is another relevant aspect required to support the needs of personalized medicine. Therefore, only a large number of samples can provide a sufficient size of specific patients subgroups to be useful for evaluating individual variations of disease[6]. The excellent traceability of the samples of the distinct HIV cohorts gives investigators the possibility to study subgroups of HIV-patients which are well characterized in distinct stages of the disease and to correctly carry on the evolution of the infection in a group of individuals over a long time period. Furthermore, the large quantity of samples that are available allows researchers to conduct studies with higher scientific and statistical significance. However, it should not be forgotten that these multidisciplinary tasks can only be fully exploited thanks to the generous donors, who rightfully expect progress to be made in HIV infections using their donations. Therefore, sharing data and samples for good research need to be an obligation for those involved in decisions on access of donor samples. The manager of the sample resource as well as others involved in the decision on the access to the samples in the HIV BioBank are merely the caretakers of the samples and must act in the best interest of the donors.

Therefore, to exploit the full potential of the HIV BioBank, networking between individual biobanks is indispensable[3]. As a requirement for international cooperation, it is not only necessary to define common standards for sample quality and data formats[8], but also to consider the differences in ethical, legal and social environments in the different countries of partner biobanks[9,10]. Moreover, BioBank management and governance need to cover a variety of aspects such as compliance with biosafety and biosecurity regulations, as well as keep a balance between sample use and accrual. The HIV BioBank has been created to offer an important support to the global research in the HIV infection. Its success is measured as much in publications as in technical and scientific advances achieved via the use of these samples.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

IG and NdC: had primary responsibility for all protocol development and implantation of system of quality management based on the rules contained in UNE-EN-ISO 9001:2000 in the HIV BioBank.

JLJ: participated in the implantation of system of quality management based on the rules contained in UNE-EN-

ISO 9001:2000 in the HIV BioBank and he had primary responsibility in the equipment management protocols.

JG, CG, CP, MJS and RL: participated in the implantation of system of quality management based on the rules contained in UNE-EN-ISO 9001:2000 in the HIV BioBank and had primary responsibility in sample management and final products management protocols.

MAMF had full access to all the protocols in the implantation of system of quality management based on the rules contained in UNE-EN-ISO 9001:2000 and supervised its design and execution, performing the final analyses, writing the manuscript. has seen and approved the final version; has final responsibility for the decision to submit for publication.

Acknowledgements

Scientific Committee of HIV BioBank: (alphabetical order): Alcamí, J; Del Val, M; García, F; García, I; Leal, M; Muñoz-Fernández, M.A (Coordinator), E; Moreno, S; Ruiz, L; Rodas, B.

Steering Committee of CoRIS (alphabetical order): Berenguer, J; Caro, A.M; Del Amo, J (Coordinator); García, F; Gutiérrez, F; Labarga, P; Moreno, S (Coordinator); Muñoz-Fernández, M.A; Pérez-Chachafeiro, S; Sobrino, P.

Coordinators of the Different Cohorts: CoRIS: Del Amo, J and Moreno, S; LTNP: Ruiz, L; Rapid Progressors: López, C; Lymphocyte Non-Regenerators: Leal, M; Acute or Recent Infection and OLT-HIV: Miró, J.M.

Participating centres (alphabetical order): Centro Sandoval, Madrid (Del Romero, J; Díaz, M; García, S; Rodríguez, C); Hospital de Asturias, Oviedo (Asensi, V; Cartón, J.A; González, L; Rodríguez, M); Hospital Bellvitge, Hospitalet (Faz, C; Lastra, R; Podzamczek, D; Rafecas, A; Saumoy, M; Vila, A); Hospital de Cádiz, Cádiz (Girón, J.A); Hospital de Canarias, Sta. Cruz de Tenerife (Aleman M.R; Alonso M.M; Gómez, J.L; Hernández M.I; López, A.M; Rodríguez, P.M); Hospital Carlos III, Madrid (Labarga, P; Rodas, B); Hospital Carlos Haya, Málaga (Jiménez, M); Hospital Clinic - IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona (Agüero, F; García-Goz, J.F; Gatell, J.M; Ligeró, C; López-Díez, M; Miró, J.M; Zamora, L); Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela (Antela, A; Lires, C; Losada, E; Prieto, A; Quintela, P); Hospital Clínico de Valladolid (Del Pozo, M.A); Hospital de Cruces, Baracaldo (Montejo, E; Montejo, M); Hospital doce de Octubre, Madrid (Meneu, J.C; Morales, M; Moreno, V; Olivares, S; Rubio, R); Hospital de Donostia, San Sebastián (Inbarren, J.A; Pascual, L; Camino, X; Goenaga, M.A; Aramburu, M.J; Arrizabalaga, J; Rodríguez, F; Von Wichmann, M.A); Hospital de Elche, Elche (Escolano, C; Gutiérrez, F; Massia, M; Montolio, F; Padilla, S; Ramos, J.M; Robledano, C; Sánchez, V); Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona (García, M.C; Miranda C; Tural, C); Hospital General de Castellón, Castellón (Roca, B); Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Berenguer, J; Gutiérrez, I; Ramírez, M; Salcedo, M; Yepes, I); Hospital Juan Canalejo, La Coruña (Pedreira, J.D; Castro, M.A); Hospital Joan XXIII (Peraire, J; San Juan, M; Vargas, M; Veloso, S; Vidal, F; Viladés, C); Hospital la Fe, Valencia (Blanes, M; Calabuig, E; Cuellar, S; Lacruz, J; López, J; Montero, M; Salavert, M); Hospital la Paz (Bernardino, J.I; Campos, R; Castro, J.M); Hospital la Princesa (De los Santos, I; Sanz, J); Hospital Lozano Blesa, Zaragoza (Lozano, R; Navarro, A); Hospital Marqués de Valdecilla, Santander (Echeverría, S; Fariñas, M.C; Saravia, G); Hospital Miguel Servet, Zaragoza (Arazo, P; Pascual, A); Hospital Mutua, Terrasa (Dalmáu, D; Jaén, A); Hospital de Navarra, Pam-

Importancia en la investigación de un biobanco especializado en muestras de pacientes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)

Retrovirology 2009, 6:27

<http://www.retrovirology.com/content/6/1/27>

plona (Arraiza, M.J; Castiello, J; Irigoyen, C; Reparaz, J; Sola, J; Uriz, J); Hospital Parc Tauli, Sabadell (Amengual, M.J; Cervantes, M; Granados, A; Navarro, G; Sala, M; Segura, F); Hospital Ramón y Cajal, Madrid (Casado, J.L; Del Campo, S; Dronda, F; Gutiérrez, C; Herminda, J.M; Hernández, B; Martí, P; Moreno, A; Moreno, S; Page, C; Pérez, M.J; Pumares, M); Hospital Reina Sofía, Murcia (Bernal, E; Cano, A; De la Torre, J; Lara, R; Muñoz, A); Hospital San Cecilio, Granada (Hernández, J; García, F; Muñoz, M; Parra, J Peña, A); Hospital San Pedro de La Rioja, Logroño (Arzó, M.A; Blanco, J.R; Ibarra, V; Metola, L; Oteo, J.A; Pérez, L; Pinilla, J; Sanz, M); Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca (García, A; Julia, M; Riera, M); Hospital Universitario de Alicante, Alicante (Gadea, C; Giner, L; Portilla, J); Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca (Cordero, M; Fuentes, A); Hospital Val de Ebrón, Barcelona (Castells, L; Ribera, E); Hospital de Valme, Sevilla (Pineda, J.A; Recio, E; Roldán, C; Sebastián, G); Hospital Virgen de Arrixaca, Murcia (Pons, J.A); Hospital Virgen de las Nieves, Granada (Garrote, D); Hospital Virgen de la Victoria (Palacios, R; Santos, J); Hospital Virgen del Rocío, Sevilla (Leal, M; Viciana, P; Trastoy, M; Rodríguez, M; Pascual, R; Mata, R; Rivas, I; Cordero, E; Martín, C; Martín, A; García, M.E); Hospital Xeral, Vigo (Miralles, C; Rodríguez, A)

Spanish Research HIV BioBank Personnel (alphabetical order): de las Cuevas N; Díaz L; Gallego J; García I; Gómez C; Jiménez JL; Lorente R; Muñoz-Fernández MA (Director); Prieto C and Serramia MJ.

This work was supported by grants from Fondos de Investigación Sanitaria (FIS PI061479) Red Temática de Investigación Cooperativa Sanitaria ISCIII (RETIC RD06/0006/0035), Fundación para la Investigación y Prevención del SIDA en España, FIPSE (36514/05, 36536/05) and Fundación Caja Navarra.

References

1. Gottweis H, Zatloukal K: **Biobank governance: trends and perspectives.** *Pathobiology* 2007, **74**:206-11.
2. **Red RIS web site** [<http://www.retic-ris.net>]
3. Zilka E, Schulte In den Baumen T, Kaye J, Brand A, Ibarreta D: **Sample, data use and protection in biobanking in Europe: legal issues.** *Pharmacogenomics* 2008, **9**:773-81.
4. **Ley 15/1999, de 13 de Diciembre, de Protección de datos de carácter personal.** BOE N° 298 1999:43088-43099.
5. **Ley 14/2007, de 3 de Julio, de Investigación biomédica.** BOE n° 159 2007:28826-28848.
6. Riegman PH, Dinjens WN, Oosterhuis JW: **Biobanking for interdisciplinary clinical research.** *Pathobiology* 2007, **74**:239-44.
7. Sorensen KM, Jespersgaard C, Vuust J, Hougaard D, Norgaard-Pedersen B, Andersen PS: **Whole genome amplification on DNA from filter paper blood spot samples: an evaluation of selected systems.** *Genet Test* 2007, **11**:65-71.
8. Pearson H: **Summit calls for clear view of deposits in all biobanks.** *Nature* 2004, **432**:426.
9. de Montgolfier S, Moutel G, Duchange N, Callies I, Sharara L, Beaumont C, Feingold J, Herve C: **Evaluation of biobank constitution and use: multicentre analysis in France and propositions for formalising the activities of research ethics committees.** *Eur J Med Genet* 2006, **49**:159-67.
10. Joly Y, Knoppers BM: **Pharmacogenomic data sample collection and storage: ethical issues and policy approaches.** *Pharmacogenomics* 2006, **7**:219-26.

Publish with **BioMed Central** and every scientist can read your work free of charge

"BioMed Central will be the most significant development for disseminating the results of biomedical research in our lifetime."

Sir Paul Nurse, Cancer Research UK

Your research papers will be:

- available free of charge to the entire biomedical community
- peer reviewed and published immediately upon acceptance
- cited in PubMed and archived on PubMed Central
- yours — you keep the copyright

Submit your manuscript here:
http://www.biomedcentral.com/info/publishing_adv.asp



Page 5 of 5

(page number not for citation purposes)

Pediatric HIV BioBank: A New Role of the Spanish HIV BioBank in Pediatric HIV Research

Isabel García-Merino, Natividad de las Cuevas, José Luis Jiménez, Almudena García, Jorge Gallego, Coral Gómez, Dolores García, and M^a Ángeles Muñoz-Fernández on behalf of the Spanish HIV BioBank

Abstract

The vulnerability of children has long raised ethical concerns resulting in the lack of inclusion of children in research studies. This has impeded the development of relevant medical therapies specific for children. In response to these circumstances, international policies have begun to recognize the need to carry out research focused on children. Translational HIV infection research is highly dependent on many factors including the availability, quality, and traceability of samples and their associated data under a strict system of quality management. The primary objective of the Pediatric HIV BioBank is to contribute to the furthering of scientific knowledge about vertical HIV infection. To achieve this aim, the BioBank processes, stores, and provides distinct samples from HIV/AIDS children to research projects free of charge. Strict compliance to ethical norms is always guaranteed. At present the Pediatric HIV BioBank has 429 vials containing different sample types from 243 vertically HIV-infected children. The Pediatric HIV BioBank represents a novel approach to HIV research that might be of general interest not only for basic and clinical research teams working with HIV, but also for those groups trying to establish large networks focused on researching specific clinical problems. It also represents a model to stimulate cooperative research on specific clinical problems. The main objective of this article is to show the structure and function of the Pediatric HIV BioBank that allow it to efficiently provide samples to different research projects in Spain and in other countries.

PAST ABUSES HAVE RAISED ETHICAL CONCERNS about the inclusion of children in research, which has prompted their exclusion from different studies.¹ This has hampered the development of relevant medical therapies for children and forced researchers to rely on the extrapolation of data derived from adult-oriented studies resulting in inexact conclusions when applied to children. In response to these circumstances, international policies have begun to recognize the need to include children in research.²

Sample types stored in individual laboratories that, in some way, "function as tissue and biological fluid banks" have played an essential role in HIV/AIDS pediatric research. However, biobanking is a new discipline, which needs to continuously evolve according to the ongoing development of new techniques and scientific goals. Therefore, biobanks are identified as a biomedical scientific/infrastructural development and represent a political/legal/ethical enterprise with the goal of being integrated into the preexisting form of regulation, medicine, law, and society.³

The Pediatric HIV BioBank belongs to the Spanish Research HIV BioBank,^{4,5} a part of the RED RIS,⁶ organized by the Laboratorio de Inmuno-Biología Molecular of the Hospital General Universitario Gregorio Marañón. A single hospital is responsible for the preservation and storage of these HIV samples. The human resources, infrastructure, and material of the HIV BioBank have been funded by public research grants [Ministry of Science and Innovation and Foundation for HIV Research and Prevention (FIPSE)].

The Pediatric HIV BioBank receives samples from the pediatric HIV-infected children cohort (CoRISpe) among 33 hospitals spread across Spain. CoRISpe is an open prospective multicenter cohort of Spanish HIV-infected children, mainly infected by vertical transmission (ages ranging from newborn to 18 years old).

The primary objective of the Pediatric HIV BioBank is to contribute to furthering scientific knowledge about pediatric HIV infection and to provide biological samples from

Laboratorio de Inmunobiología Molecular, Plataforma de Laboratorio, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain and Unidad Asociada de Retrovirología Humana, HGUG-CSIC, Madrid, Spain.

vertically HIV-infected children that are included in the CoRISpe for the objective of carrying out research. These samples are deposited, processed, and cryopreserved by the BioBank. The HIV BioBank has been set up according to a system of quality management based on the rules written in UNE-EN-ISO 9001:2008.

It is assigned to a scientific and ethics committee that assists the BioBank director with her responsibilities. An independent ethics committee reviews the agreements made between the different cohorts with respect to the patients' informed consent.

For the Pediatric HIV BioBank to receive samples, the BioBank director and the coordinator of the CoRISpe Cohort must sign a "Deposit Agreement" that outlines how the hospital must send the samples and how they are to be processed and stored.

The hospital personnel must coordinate with the BioBank to set the date for the sample shipment to the BioBank. The BioBank is responsible for sending the courier service to the hospital to collect the samples and deliver them to the BioBank.

To donate samples, the parents or a legal representative of an HIV-infected child must sign an informed consent form in which the risks and discomforts associated with obtaining the samples and the research objective for obtaining the samples are clearly explained. Moreover, the Declaration of Helsinki² states that although parents or a legal representative of a child sign the consent, a child is required to give her or his assent to the participation in the study if she or he is able to do so. The informed assent is a document similar to the informed consent but written in a way understood by a child. If a child can read, she or he must sign the assent. If after having read the assent, a child decides not to participate in the study, this decision must be respected.

The evaluation of whether a child can give assent should not be based solely on age, but on other factors such as developmental stage, intellectual capacities (especially in children with special needs and/or learning difficulties), and life /disease experience. This needs to be made after discussion between the parents/legal representative and the pediatrician, but the parents will normally know the child best and hence are usually in a position to decide whether the child has understood the information as much as possible.

The informed consent and assent form must go to the Ethics and Clinical Research Committee and are stored in the clinical history of the HIV individual. Throughout this process the official law on protection of personal data is in effect.⁷ As a general rule, the consent can be cancelled at any time. If an HIV-infected child or her or his parents or a legal representative decides that the child does not want her or his sample to be used for research, the sample will be destroyed. In all cases, the sample bears a numeric code that can be used to remove the associated patient's data.⁸ CoRISpe is in charge of compiling and watching over the clinical and demographic information associated with the samples since the information stored in the BioBank is just the sample number, the patient code, the name of the hospital that sends each sample, and the date of extraction. The patient code and the sample number allow the samples stored in the BioBank to be connected with the data available in the cohort.

All the BioBank samples belong to prospective longitudinal studies, thus the pediatricians check the progressing maturation of the child and the child's ability to provide assent. The HIV-infected children have a follow-up visit every 3 months. They donate samples to the HIV BioBank once a year. Thus, children grow up during the project, which means they mature and develop the capacity to make independent decisions. Because of that, it is important to realize that consent is a dynamic, continuous process, and should therefore not only be obtained prior to enrolling a child in the Pediatric HIV BioBank but should be maintained during the donation of samples on a continuous basis.

Once the samples have been deposited, they are processed to obtain the distinct components (blood, serum, plasma, solid or liquid tissue, DNA, RNA, pellet cells, PBMCs for physiological studies) through standardized techniques, which are cryopreserved in the Pediatric BioBank. The establishment of a regulated specimen storage facility guarantees the availability, quality, and traceability under a strict system of quality management.

To ensure that the information kept by the Pediatric BioBank on the stored samples is correct, periodic checks and comparisons of data between the BioBank, the cohorts, and the hospitals are carried out.

Access to the Pediatric HIV BioBank samples can be applied for by any researcher who is a member of the AIDS Network, or anyone in collaboration with a member as long as the project is scientifically, technically, and ethically viable. To receive samples, a researcher must complete a sample release application. This application must be submitted and evaluated by the members of the Scientific Committee. If the project is approved, the researcher signs a "Release Agreement" with the director of the BioBank and with the coordinators of the CoRISpe cohort. Once the samples have been released, the principal researcher is required to send a scientific report containing their results once a year, so that the BioBank can keep up-to-date records on all the projects.

The HIV BioBank does not charge any fee for providing samples to other research groups apart from the cost of transporting the samples.

The Pediatric HIV BioBank began in September 2008 and, presently, the HIV BioBank has more than 429 vials containing different sample types (blood, serum, plasma, solid or liquid tissue, DNA, RNA, pellet cells, PBMCs for physiological studies) from 243 HIV-infected children.

The number of samples stored in the Pediatric HIV BioBank is a relevant aspect required to support the needs of personalized medicine. In Spain there are approximately 850 HIV-infected children and our objective is to incorporate samples from the majority of the vertically HIV-infected children in the Pediatric HIV BioBank. It is thought that by next year we will have at least a basal sample for the 850 vertically HIV-infected children and 400 follow-up samples stored in the Pediatric HIV BioBank. The large quantity of available samples will allow researchers to conduct studies with greater scientific and statistical significance. The excellent traceability of the samples of the CoRISpe cohort allows investigators to study well-characterized HIV-infected children in distinct stages of the disease and to correctly carry out studies on the evolution of the infection in a group of children over a long time period. However, it should not be forgotten that these mul-

tidisciplinary tasks can be fully achieved only because of the generosity of the children donors, who rightfully expect progress to be made in pediatric HIV infection using their donations. Therefore, the sharing of data and samples for good research needs to be an obligation for those involved in decisions on the access to donor samples. The manager of the sample resource as well as others involved in controlling the access to the samples in the HIV BioBank are merely the caretakers of the samples and must act in the best interests of the donors.

Therefore, to exploit the full potential of the HIV BioBank, networking between individual biobanks is indispensable.⁹ As a requirement for international cooperation, it is necessary not only to define common standards for sample quality and data formats,¹⁰ but also to consider the differences in ethical, legal, and social environments in the different countries of partner biobanks.^{11,12} Moreover, BioBank management and governance need to cover a variety of aspects such as compliance with biosafety and biosecurity regulations, as well as keeping a balance between sample usage and accrual. The HIV BioBank has been created to offer an important resource for global research in vertical HIV infection. Its success is measured as much in publications as in technical and scientific advances achieved via the use of these samples.

Acknowledgments

Scientific Committee of the HIV BioBank (alphabetical order): Alcamí, J; De José Gómez, MI; Del Val, M; García, F; García-Merino, I; Leal, M; Miró Meda, JM; Muñoz-Fernández, MA; Muñoz, E; Moreno, S; Ruiz, L; Rodas, B.

Steering Committee of CoRISpe (alphabetical order): De José Gómez, MI (Coordinator); Fortuny, C (Coordinator); Gurbindo, D; León, JA, Martín Fontelos, P; Mellado, J; Muñoz-Fernández, MA; Navarro, M; Soler, P.

Participating Centers (alphabetical order): Complejo Hospitalario de Vigo, Vigo (Couceiro, JA); Complejo Hospitalario Universitario Infanta Cristina, Badajoz (Grande Tejada, A); Hospital de Albacete, Albacete (Lillo, M); Hospital Arnau de Vilanova, Lleida (Valmánya, T); Hospital de Asturias, Oviedo (Ruiz del Árbol, P); Hospital de Cabueñes, Gijón (Pérez Méndez, C); Hospital Carlos III, Madrid (Martín Fontelos, P; Mellado, J); Hospital Clínico de Zaragoza, Zaragoza (Gracia, M); Hospital Doce de Octubre, Madrid (González Tomé, MI; Rojo, P; Contreras, J); Hospital de Donostia, San Sebastián (Echeverría, J); Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona (Gonzalo de Liria, CR); Hospital de Getafe, Madrid (Ramos, JT); Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid (Gurbindo, D; Navarro, M); Hospital de Granollers, Barcelona (Coll, MT); Hospital Joan XXIII, Tarragona (Soriano, A); Hospital la Haya, Málaga (Moreno, D); Hospital la Fe, Valencia (Asensi, F; Otero, C); Hospital la Paz, Madrid (de José Gómez, MI); Hospital Materno Infantil de las Palmas (Colina, E); Hospital del Mar, Barcelona (Mur Sierra, A); Hospital Mataró, Barcelona (García, L); Hospital de Móstoles, Madrid (Roa, MA); Hospital Niño Jesús (Martínez Pérez, J); Hospital Miguel Servet, Zaragoza (Ciria, L); Hospital de Poniente el Ejido, Almería (Muñoz Vilches, MJ); Hospital Príncipe de Asturias, Madrid (Beceiro, J); Hospital Sant Joan de Reus, Tarragona (Pagone, F); Hospital Sant Jona de Déu, Esplugues, Barcelona (Fortuny Guasch, C; Noguera Julian, A);

Hospital Torrecárdenas, Almería (Lendínez, F); Hospital Materno Infantil Val de Ebrón, Barcelona (Martín Alda, A; Soler Palacin, P); Hospital Virgen del Camino, Pamplona (Bernaola Iturbe, E; Herranz Aguirre, M); Hospital Virgen del Rocío, Sevilla (León Leal, JA); Hospital Virgen Macarena, Sevilla (Terol, P).

Spanish Research HIV BioBank Personnel (alphabetical order): de las Cuevas, N; Díaz, L; Gallego, J; García, D; García-Merino, I; García, A, Gómez, C; Jiménez, JL; Lorente, R; Muñoz-Fernández, MA (Director); and Serramía, MJ.

Ethical principles referred to in this article are those expressed, for example, in the Declaration of Helsinki published by the World Medical Association, the United Nations' Convention on the Rights of the Child, the Charter of Fundamental Rights of the European Union (2000), the Universal Declaration on Bioethics and Human Rights (UNESCO, 2005), the Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights (UNESCO, 1997), the International Declaration on Human Genetic Data (UNESCO, 2003), the Universal Declaration of Human Rights of 1948, the Council of Europe's Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine, the Ley de Protección de Datos de Carácter Personal (1999) and the Ley de Investigación Biomédica (2007). These principles are also echoed and referred to in the ICH E6 guidelines on Good Clinical Practice.

This work was supported by grants from Fondos de Investigación Sanitaria (FIS PI061479), Red Temática de Investigación Cooperativa Sanitaria ISCIII (RETIC RD06/0006/0035), Fundación para la Investigación y Prevención del SIDA en España, FIPSE (36514/05, 36536/05), and Fundación Caja Navarra.

Author Disclosure Statement

No competing financial interests exist.

References

1. Samuel J, Ries N, Malkin D, and Knoppers B: Biobanks and longitudinal studies: Where are the children? *GenEdit* 2008; 6:1–8.
2. Declaration of Helsinki, 2004.
3. Gottweis H and Zatloukal K: Biobank governance: Trends and perspectives. *Pathobiology* 2007;74:206–211.
4. García-Merino I, de las Cuevas N, Jiménez JL, et al.: The Spanish HIV BioBank: A model of cooperative HIV research. *Retrovirology* 2009;6:27.
5. [HIV BIOBANK web site]. In <http://immunolab-hiv.org/>; Accessed June 10, 2009.
6. [Red RIS web site]. In <http://www.retic-ris.net/>; Accessed June 10, 2009.
7. Ley 15/1999, de 13 de Diciembre, de Protección de datos de carácter personal. In BOE N° 298, 13 de Diciembre: pp. 43088–43099.
8. Ley 14/2007, de 3 de Julio, de Investigación biomédica. In BOE N° 159, 4 de Julio: pp. 28826–28848.
9. Hagen HE and Carlstedt-Duke J: Building global networks for human diseases: Genes and populations. *Nat Med* 2004;10:665–667.
10. Pearson H: Summit calls for clear view of deposits in all biobanks. *Nature* 2004;432:426.

11. de Montgolfier S, Moutel G, Duchange N, *et al.*: Evaluation of biobank constitution and use: Multicentre analysis in France and propositions for formalising the activities of research ethics committees. *Eur J Med Genet* 2006;49: 159–167.
12. Joly Y and Knoppers BM: Pharmacogenomic data sample collection and storage: Ethical issues and policy approaches. *Pharmacogenomics* 2006;7:219–226.

Address correspondence to:
M^a Angeles Muñoz-Fernández
Laboratorio Inmuno-Biología Molecular
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
C/Dr. Esquerdo, 46
Madrid 28007, Spain
E-mail: mmunoz.hgugm@madrid.salud.org

The Spanish HIV HGM BioBank (SHIVBB)

Introduction

THE SPANISH HIV HGM BIOBANK (SHIVBB) was set up in 2003 following a grant received from the Spanish Network in AIDS Research (Red Española de Investigación en SIDA; RED RIS (Red Temática de Investigación Cooperativa Sanitaria ISCIII (RETIC RD06/0006/0035)). Forty-three hospitals spread across Spain participate in the SHIVBB. Physically, the SHIVBB is located in the Laboratorio de Inmuno-Biología Molecular of the Hospital General Universitario Gregorio Marañón in Madrid. Only this biobank is responsible for the preservation and storage of human immunodeficiency virus (HIV) samples. The samples collected by the SHIVBB represent the Spanish HIV infection.

The SHIVBB plays a very important role in translational research. The success of translational research depends on access to high-quality biospecimens from biobanks such as SHIVBB. Over time, the function of the SHIVBB will become crucial for the development of appropriate diagnostics and therapies for all HIV-infected individuals.

The SHIVBB has collected longitudinal blood and tissue samples from patients with HIV infection. The samples have been divided into various cohorts of patients: i) patients that have not received treatments (CoRIS); ii) long term non-progressor (LTNP) patients; iii) elite controller or elite suppressor patients; iv) rapid progressor patients (RP); v) patients with acute or recent infection; vi) lymphocyte non-regenerator patients; vii) HIV-infected patients with liver transplant (OLT-HIV); viii) HIV-HCV co-infected patients; ix) children and adolescent infected via vertical transmission (CoRISpe); x) healthy controls.

Once the samples are deposited in the SHIVBB, they are processed for components (blood, serum, plasma, solid or liquid tissue, DNA, pellet cells and peripheral blood mononuclear cells (PBMC)) that are then cryopreserved in the SHIVBB. Strict compliance to ethical norms guaranteed in all the procedures.

The SHIVBB applies standard operating procedures (SOPs) for different types of specimens required for the preservation of viability, functionality, structural integrity, and stability. The SOPs ensure specimens are linked to their corresponding follow-up samples and associated datasets, and ensures the safe keeping of the material stored. Also, the SHIVBB maintains the quality management system (QMS), UNE-EN-ISO 9001:2000 that covers the full spectrum of the HIV BioBank's operations from March 2008 to 2009, and UNE-EN-ISO 9001:2008 that has been covering the full spectrum of the HIV BioBank's operations since March 2009. Some of the

main goals of the SHIVBB are to identify the researchers' needs, to assist them with their study planning and proposal submissions, and to update SOPs and coordinate the circulation of manuscripts to the scientific committee and researchers.

Researchers (academic or industrial) wishing to perform a research project with the SHIVBB samples must complete a document application form, which is available on the SHIVBB website: (<http://immunolab-hiv.org/web/main/biobanco.html>) and Red RIS website: (<http://www.retic-ris.net/>). Before completing the form, a research project must be approved by the Ethics and Clinical Research Committee. Then, an application form is reviewed by the SHIVBB's Scientific Committee. A successful applicant does not need to obtain any other permission to use and store the SHIVBB samples. Researchers are required to sign a sample release application, confirm that all samples have been used at the end of the approval period, and provide raw experimental data back to the SHIVBB.

The SHIVBB does not charge any fee for providing samples to any research groups apart from the cost of transporting the samples under optimal conditions to assure their arrival in the best condition at the laboratory where they are to be used.

At present, the SHIVBB has more than 168,000 aliquots containing different types of samples from more than 9,100 HIV infected patients. We need a high number of samples to recognize individual characteristics of HIV infection in specific patients. The excellent traceability of the samples of the distinct HIV cohorts gives researchers the opportunity to study subgroups of HIV-patients which are well characterized in distinct stages of the disease and to correctly follow the evolution of the infection in a group of individuals over a long period of time. Furthermore, the large quantity of samples available in the SHIVBB enables researchers to conduct studies with higher scientific and statistical significance. A manager of the sample resource, as well as others involved in the decision on the access to the samples in the SHIVBB, is merely the caretaker of the samples and must act in the best interest of the donors.

The SHIVBB was established to offer important support to global research in the area of HIV infection. Its success is measured not only in publications, but also in technical and scientific advances achieved through the use of these samples.

Site location: Hospital General Universitario Gregorio Marañón. C/Dr Esquerdo 46, 28007 Madrid, Spain

Contact info:

Web: <http://immunolab-hiv.org/web/main/biobanco.html> and <http://www.retic-ris.net/>

E-mail: mmunozfernandez@madrid.salud.org or mmunoz.hgugm@gmail.com

Contact: M^a Angeles Muñoz Fernández, SHIVBB Director

Date of operations (date of formal start of current bank operation): June 2004

Date range of cases: June 2004 to present

Category of biobank: Translational/Clinical

Focus of biobank: HIV Infectious/HIV-HCV or HBV or tuberculosis co-infections, notably:

- Human immunodeficiency virus: 8,000 HIV infected adults and 1100 vertically HIV infected children
 - Followed longitudinally : 3,900 patients with follow up
 - Coinfected HIV-Hepatitis C: 556 patients
 - Uninfected healthy controls: 325 subjects

Number of samples:

- Cohort of adults (CoRIS): 14,257
- Cohort of Long Term Non-Progresors (LTNP): 571
- Cohort of Elite Controllers or Elite Suppressors: 980
- Cohort of Rapid Progressors (RP): 388
- Cohort of Acute or Recent Infection: 145
- Cohort of Lymphocyte Non-regenerators: 98
- Cohort of HIV -HCV co-infection: 1,580
- Cohort of vertically HIV infected children and adolescents (coRISpe): 11,036

Membership of biobanks (networks, affiliations): ESBB: European, Middle East and African Society for Biopreservation and BioBanking; BBMRI: Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure. BRIF: Bio-resource Impact Factor; Programme EVA: European Vaccine against AIDS; PENTA: Paediatric European Network for Treatment of AIDS.

Main source of funding:

Instituto de Salud Carlos III: Red Temática de Investigación Cooperativa Sanitaria ISCIII RETIC RD06/0006/0035 and RD12-0017-0037
Fundación para la investigación y prevención del SIDA en España (FIPSE)
Grupo de Estudio en Sida (GESIDA)

Proportional funding sources for biobank:

Institutional core budget: 0%
Grants: 85%
Other: 15%

Example input statistics from SHIVBB as a whole:

% cases with DNA: 95.67%
% cases with plasmas/serum: 92.85%
% cases with live lymphocytes: 83.71%
% cases with cell pellets: 66.67%

Example output statistics:

Number of ongoing ethical permissions for studies: 38 research studies and 2 clinical trials

Approximate numbers of samples released: 17,199 aliquots from 4,470 donors

Publications in the past year (based on biobank and users): 46

What are the most valuable/highest priority cases in your biobanks?

Special cohorts, such as LTNP, RP, Elite Controllers, Acute infection, LNR, and vertically HIV infected children and adolescents. Those with complete longitudinal sets of samples from the different cohorts of HIV patients with full clinical details, polymorphism data, viral sequence data, and HLA types.

What are your major challenges?

1. Insecure funding.
2. Data storage/manipulation (clinical data combined with gene array data).
3. Efficient quality control of all samples stored in SHIVBB

What would you do with \$1 million to improve the value of your biobanks?

We would obtain further technical assistance and a data manager to collate/analyze the amount of information that has been accrued on the cohorts of HIV infected patients. We would increase the storage capacity of the biobank and would increase novel techniques (production of monoclonal antibodies, T-cell immortalization of specific HIV-cohorts, envelopes of different HIV isolates, etc.), consequently, we would increase personnel. We would prepare the biobank for future research issues.

Address correspondence to:
M^a Angeles Muñoz-Fernández PhD, MD
SHIVBB Director

Isabel García Merino
SHIVBB Executive Manager

Irene Consuegra
SHIVBB Assistant Manager

Jose Luis Jimenez PhD
SHIVBB Assistant Manager

The Spanish HIV HGN BioBank
Laboratorio Inmunobiología Molecular
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón
C/Dr Esquerdo 47
Madrid, Spain

E-mail: mmunoz.hgugm@salud.madrid.org or
mmunoz.hgugm@gmail.com
biobancovih.hgugm@gmail.com

9. Bibliografía

9. Bibliografía

1. Arias Díaz J. Almacenamiento de Muestras para Investigación: Aspectos Éticos y Normativos. In: http://www.aymon.es/3jornadabioetica/PONENCIAS_2010/20/1%20mesa/Biobancos%20Madrid%202010_.pdf 2010.
2. Riegman PH, Dinjens WN, Oosterhuis JW. Biobanking for interdisciplinary clinical research. *Pathobiology* 2007;**74**:239-244.
3. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. In; 2007.
4. Palmer LJ. UK Biobank: bank on it. *Lancet* 2007;**369**:1980-1982.
5. Gottweis H, Zatloukal K. Biobank governance: trends and perspectives. *Pathobiology* 2007;**74**:206-211.
6. Harris JR, Burton P, Knoppers BM, Lindpaintner K, Bledsoe M, Brookes AJ, et al. Toward a roadmap in global biobanking for health. *Eur J Hum Genet* 2012;**20**:1105-1111.
7. Casado da Rocha A, Etxeberria Agiriano A. El consentimiento informado ante los biobancos y la investigación genética. *ARBOR Ciencia, Pensamiento y Cultura* marzo-abril 2008 249-260.
8. (UNAIDS) JUNPoHA. UNAIDS World AIDS Day Report 2012. Results. In; 2012
9. Unidas AGdIN. Declaración política de la Asamblea General de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA de 2011: Objetivos y compromisos de erradicación. In: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2011/JC2262_UNAIDS-ten-targets_sp.pdf 2011.
10. (UNAIDS) JUNPoHA. UNAIDS Report on the global AIDS epidemic. In; 2012

11. Moss JA. HIV/AIDS Review. *Radiol Technol* 2013;**84**:247-267; quiz p 268-270.
12. ISCIII. Página web del Instituto de Salud Carlos III. In: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-investigacion/fd-ejecucion/fd-centros-participados/centros-participados-redes-retics.shtml>.
13. Garcia-Merino I, de Las Cuevas N, Jimenez JL, Gallego J, Gomez C, Prieto C, *et al*. The Spanish HIV BioBank: a model of cooperative HIV research. *Retrovirology* 2009;**6**:27.
14. Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica. In; 2011.
15. Isabel M^a García Merino ICF, José Luis Jiménez Fuentes and M Ángeles Muñoz-Fernández. The Spanish HIV HGM BioBank (SHIVBB). *Biobanking & Biopreservation* 2013;**11**.
16. Helgesson G, Dillner J, Carlson J, Bartram CR, Hansson MG. Ethical framework for previously collected biobank samples. *Nat Biotechnol* 2007;**25**:973-976.
17. Porter C, Borry P. A proposal for a model of informed consent for the collection, storage and use of biological materials for research purposes. *Patient Educ Couns* 2008;**71**:136-142.
18. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. In; 2002.
19. Mundial AM. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. In; 2008.

20. Garcia-Merino I, de Las Cuevas N, Jimenez JL, Garcia A, Gallego J, Gomez C, *et al.* Pediatric HIV BioBank: a new role of the Spanish HIV BioBank in pediatric HIV research. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2010;**26**:241-244.
21. Elliott P, Peakman TC. The UK Biobank sample handling and storage protocol for the collection, processing and archiving of human blood and urine. *Int J Epidemiol* 2008;**37**:234-244.
22. Harrison L, Ananworanich J, Hamadache D, Compagnucci A, Penazzato M, Bunupuradah T, *et al.* Adherence to antiretroviral therapy and acceptability of planned treatment interruptions in HIV-infected children. *AIDS Behav* 2013;**17**:193-202.
23. Bunupuradah T, Duong T, Compagnucci A, McMaster P, Bernardi S, Kanjanavanit S, *et al.* Outcomes after reinitiating antiretroviral therapy in children randomized to planned treatment interruptions. *AIDS* 2013;**27**:579-589.
24. Response to planned treatment interruptions in HIV infection varies across childhood. *AIDS* 2010;**24**:231-241.
25. Lucero MC, Diaz-Brito V, Murillo BT, Carretero SC, Sala M, Casadesus C, *et al.* Reasons for not participating in a phase 1 preventive HIV vaccine study in a resource-rich country. *AIDS Patient Care STDS* 2012;**26**:379-382.
26. Garcia-Arriaza J, Arnaez P, Jimenez JL, Gomez CE, Munoz-Fernandez MA, Esteban M. Vector replication and expression of HIV-1 antigens by the HIV/AIDS vaccine candidate MVA-B is not affected by HIV-1 protease inhibitors. *Virus Res* 2012;**167**:391-396.
27. Garcia F, Bernaldo de Quiros JC, Gomez CE, Perdiguero B, Najera JL, Jimenez V, *et al.* Safety and immunogenicity of a modified pox vector-based HIV/AIDS vaccine candidate expressing Env, Gag, Pol and Nef proteins of HIV-1 subtype B (MVA-B) in healthy HIV-1-uninfected

- volunteers: A phase I clinical trial (RISVAC02). *Vaccine* 2011,**29**:8309-8316.
28. Gomez CE, Najera JL, Perdiguero B, Garcia-Arriaza J, Sorzano CO, Jimenez V, *et al.* The HIV/AIDS vaccine candidate MVA-B administered as a single immunogen in humans triggers robust, polyfunctional, and selective effector memory T cell responses to HIV-1 antigens. *J Virol* 2011,**85**:11468-11478.
29. Alcamí J, Joseph Munne J, Munoz-Fernandez MA, Esteban M. Current situation in the development of a preventive HIV vaccine. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005,**23 Suppl 2**:5-24.
30. Litalien C, Faye A, Compagnucci A, Giaquinto C, Harper L, Gibb DM, *et al.* Pharmacokinetics of nelfinavir and its active metabolite, hydroxy-tert-butylamide, in infants perinatally infected with human immunodeficiency virus type 1. *Pediatr Infect Dis J* 2003,**22**:48-55.
31. Aboulker JP, Babiker A, Chaix ML, Compagnucci A, Darbyshire J, Debre M, *et al.* Highly active antiretroviral therapy started in infants under 3 months of age: 72-week follow-up for CD4 cell count, viral load and drug resistance outcome. *AIDS* 2004,**18**:237-245.
32. Babiker A, Castro nee Green H, Compagnucci A, Fiscus S, Giaquinto C, Gibb DM, *et al.* First-line antiretroviral therapy with a protease inhibitor versus non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and switch at higher versus low viral load in HIV-infected children: an open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Infect Dis* 2011,**11**:273-283.
33. Pharmacokinetic study of once-daily versus twice-daily abacavir and lamivudine in HIV type-1-infected children aged 3-<36 months. *Antivir Ther*,**15**:297-305.
34. Guía sobre la reglamentación relativa al Transporte de sustancias infecciosas WHO/HSE/IHR/2010.8. In: *Organización Mundial de la Salud*; 2011.

35. Hoffmann G, Ijzer J, Brinkhof B, Schotanus BA, van den Ingh TS, Penning LC, *et al.* Comparison of different methods to obtain and store liver biopsies for molecular and histological research. *Comp Hepatol* 2009;**8**:3.
36. Takemura F, Inaba N, Miyoshi E, Furuya T, Terasaki H, Ando S, *et al.* Optimization of liver biopsy RNA sampling and use of reference RNA for cDNA microarray analysis. *Anal Biochem* 2005;**337**:224-234.
37. Disis ML, dela Rosa C, Goodell V, Kuan LY, Chang JC, Kuus-Reichel K, *et al.* Maximizing the retention of antigen specific lymphocyte function after cryopreservation. *J Immunol Methods* 2006;**308**:13-18.
38. Betsou F, Barnes R, Burke T, Coppola D, Desouza Y, Eliason J, *et al.* Human biospecimen research: experimental protocol and quality control tools. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;**18**:1017-1025.
39. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. In; 1999.
40. Cambon-Thomsen A, Rial-Sebbag E, Knoppers BM. Trends in ethical and legal frameworks for the use of human biobanks. *Eur Respir J* 2007;**30**:373-382.
41. Norma UNE-EN ISO 9001:2008. Sistemas de gestión de la calidad: Requisitos. In; 2008.
42. BBMRI. Página web del Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure In: <http://bbmri.eu/es>.
43. GEN2PHEN. Página web de GEN2PHEN. In: <http://www.gen2phen.org/groups/brief-bio-resource-impact-factor>.
44. Cambon-Thomsen A, Thorisson GA, Mabile L. The role of a bioresource research impact factor as an incentive to share human bioresources. *Nat Genet* 2011;**43**:503-504.

45. Mabile L, Dagleish R, Thorisson GA, Deschenes M, Hewitt R, Carpenter J, *et al.* Quantifying the use of bioresources for promoting their sharing in scientific research. *Gigascience* 2013,**2**:7.
46. EuroGENE. Página web de EuroGENE. In: <http://www.eurogene.eu/>.
47. ESBB. Página web de European, Middle Eastern & African Society for Biopreservation and BioBanking. In: <http://www.esbb.org/>.
48. Commision E. Biobanks for Europe: A challenge for governance. In; 2012.
49. Calzolari A, Napolitano M, Bravo E. Review of the Italian Current Legislation on Research Biobanking Activities on the Eve of the Participation of National Biobanks' Network in the Legal Consortium BBMRI-ERIC. *Biopreserv Biobank* 2013,**11**:124-128.
50. Yuille M, van Ommen GJ, Brechot C, Cambon-Thomsen A, Dagher G, Landegren U, *et al.* Biobanking for Europe. *Brief Bioinform* 2008,**9**:14-24.
51. ISBER. Página web del International Society for Biological and Environmental Repositories In: <http://www.isber.org/>.
52. ISBER. 2012 Best Practices for Repositorie. Collection, Storage, Retrieval, and Distribution of Biological Materials for Research. In: Biopreservation and Biobanking; 2012.
53. Ferguson RE, Hochstrasser DF, Banks RE. Impact of preanalytical variables on the analysis of biological fluids in proteomic studies. *Proteomics Clin Appl* 2007,**1**:739-746.
54. Vaught JB. Blood collection, shipment, processing, and storage. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006,**15**:1582-1584.
55. Holland NT, Pfleger L, Berger E, Ho A, Bastaki M. Molecular epidemiology biomarkers--sample collection and processing considerations. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005,**206**:261-268.

56. Carter A, Betsou F, Clark BJ. Quality management and accreditation of research tissue banks. *Virchows Arch* 2011;**458**:247-248; author reply 249-250.
57. Anderson NL, Anderson NG. The human plasma proteome: history, character, and diagnostic prospects. *Mol Cell Proteomics* 2002;**1**:845-867.
58. Clark S, Youngman LD, Palmer A, Parish S, Peto R, Collins R. Stability of plasma analytes after delayed separation of whole blood: implications for epidemiological studies. *Int J Epidemiol* 2003;**32**:125-130.
59. Costantini A, Mancini S, Giuliodoro S, Butini L, Regnery CM, Silvestri G, *et al.* Effects of cryopreservation on lymphocyte immunophenotype and function. *J Immunol Methods* 2003;**278**:145-155.
60. Betensky RA, Connick E, Devers J, Landay AL, Nokta M, Plaeger S, *et al.* Shipment impairs lymphocyte proliferative responses to microbial antigens. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000;**7**:759-763.
61. Weinberg A, Betensky RA, Zhang L, Ray G. Effect of shipment, storage, anticoagulant, and cell separation on lymphocyte proliferation assays for human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Diagn Lab Immunol* 1998;**5**:804-807.
62. Kreher CR, Dittrich MT, Guerkov R, Boehm BO, Tary-Lehmann M. CD4+ and CD8+ cells in cryopreserved human PBMC maintain full functionality in cytokine ELISPOT assays. *J Immunol Methods* 2003;**278**:79-93.
63. Reimann KA, Chernoff M, Wilkening CL, Nickerson CE, Landay AL. Preservation of lymphocyte immunophenotype and proliferative responses in cryopreserved peripheral blood mononuclear cells from human immunodeficiency virus type 1-infected donors: implications for multicenter clinical trials. The ACTG Immunology Advanced Technology Laboratories. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000;**7**:352-359.

64. Weinberg A, Zhang L, Brown D, Erice A, Polsky B, Hirsch MS, *et al.* Viability and functional activity of cryopreserved mononuclear cells. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000,**7**:714-716.
65. De Souza YG, Greenspan JS. Biobanking past, present and future: responsibilities and benefits. *AIDS* 2013,**27**:303-312.
66. Asslaber M, Zatloukal K. Biobanks: transnational, European and global networks. *Brief Funct Genomic Proteomic* 2007,**6**:193-201.
67. Loreana Norlin MNF, Mikael Eriksson, Roxana Merino-Martinez, Maria Anderberg, Sanela Kurtovic, and Jan-Eric Litton. A Minimum Data Set for Sharing Biobank Samples, Information, and Data: MIABIS. *Biopreservation and Biobanking* 2012,**10**:343-348.
68. Elizabeth A.M. Matzke SOD, Rebecca O. Barnes, Helena Daudt, Stefanie Cheah, Aaron Suggitt, John Bartlett, Sambasivarao Damaraju, Randal Johnston, Leigh Murphy, Lois Shepherd, Anne-Marie Mes-Masson, Brent Schacter, and Peter H. Watson. Certification for Biobanks: The Program Developed by the Canadian Tumour Repository Network (CTRNet). *Biopreservation and Biobanking* 2012,**10**:426-432.
69. Emma Davis KH, Christopher Bray, Kate Dixon, William Ollier, and Martin Yuille. Selection and Implementation of the ISO9001 Standard to Support Biobanking Research Infrastructure Development. *Biopreservation and Biobanking* 2012,**10**:162-167.
70. Laura Díaz Muñoz MÁM-F. *Manual de bioseguridad para un laboratorio de investigación sobre el VIH.*; 2008.